

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

GOLDBACH, K.
Maximilianstrasse 58
D-80538 München
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 26 September 2001 (26.09.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference OZ 50/50761 - 009	
International application No. PCT/EP00/09023	International filing date (day/month/year) 15 September 2000 (15.09.00)

1. The following indications appeared on record concerning:		
<input checked="" type="checkbox"/> the applicant	<input checked="" type="checkbox"/> the inventor	<input type="checkbox"/> the agent
<input type="checkbox"/> the common representative		
Name and Address KOCK, Michael Lillengasse 80 67105 Schifferstadt Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
<input type="checkbox"/> the person	<input type="checkbox"/> the name	<input checked="" type="checkbox"/> the address
<input type="checkbox"/> the nationality		
<input type="checkbox"/> the residence		
Name and Address KOCK, Michael Am Leutbusch 12 67105 Schifferstadt Germany	State of Nationality DE	State of Residence DE
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
<input checked="" type="checkbox"/> the receiving Office	<input type="checkbox"/> the designated Offices concerned	
<input type="checkbox"/> the International Searching Authority	<input checked="" type="checkbox"/> the elected Offices concerned	
<input checked="" type="checkbox"/> the International Preliminary Examining Authority	<input type="checkbox"/> other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer N. Wagner
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

GOLDBACH, K.
Maximilianstrasse 58
D-80538 München
ALLEMAGNE

Date of mailing (day/month/year) 20 June 2001 (20.06.01)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference OZ 50/50761 - 009	
International application No. PCT/EP00/09023	International filing date (day/month/year) 15 September 2000 (15.09.00)

1. The following indications appeared on record concerning:

☐ the applicant ☐ the inventor ☒ the agent ☐ the common representative

Name and Address

BASF AKTIENGESELLSCHAFT
67056 Ludwigshafen
Germany

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

0621/60-78916

Facsimile No.

0621/60-43123

Teleprinter No.

BEST AVAILABLE COPY

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☒ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

GOLDBACH, K.
Maximilianstrasse 58
D-80538 München
Germany

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

089 / 212 350

Facsimile No.

089 / 220 287

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

A agent has been appointed. Please note that the agent's file reference has also been changed.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:
The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

F. Baechler

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 20 June 2001 (20.06.01)	
International application No. PCT/EP00/09023	Applicant's or agent's file reference OZ 50/50761 - 009
International filing date (day/month/year) 15 September 2000 (15.09.00)	Priority date (day/month/year) 28 September 1999 (28.09.99)
Applicant LUBISCH, Wilfried et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

☒ in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:
 17 April 2001 (17.04.01)

☐ in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was
☐ was not

BEST AVAILABLE COPY

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer F. Baechler Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

THIS PAGE BLANK (USPTO)

ERKLÄRUNG

Ich,

Frau Dr. Sabine Schult
Dr.-Eduard-Orth-Str. 13
67346 Speyer
Deutschland

Abt.: Marken & Patente
14. Feb. 2003
WV:
Erl.:

bin an der Weiterverfolgung der in der Anlage aufgeführten Schutzrechte in keinem Land interessiert.

Speyer 10.2.03
Ort/Datum

Sabine Schult
Dr. Sabine Schulte

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reference No.	Countries	Filing No.	Patent No.
0050 / 041951	Phenylpiperidinoylamines And Pharmaceuticals Containing Them		
	Austria (EP)	91116812.8	000481288
	Belgium (EP)	91116812.8	000481288
	Denmark (EP)	91116812.8	000481288
	European Patent Office (EP)	91116812.8	000481288
	France (EP)	91116812.8	000481288
	Germany (EP)	91116812.8	059106082
	Great Britain (EP)	91116812.8	000481288
	Italy (EP)	91116812.8	000481288
	Netherlands (EP)	91116812.8	000481288
	Sweden (EP)	91116812.8	000481288
	Switzerland and Liechtenstein (EP)	91116812.8	000481288
	USA	07/760158	005175174
0050 / 041952	Phenylpiperidinoylamines And Pharmaceuticals Containing Them		
	Austria (EP)	91116915.9	000481299
	Belgium (EP)	91116915.9	000481299
	Denmark (EP)	91116915.9	000481299
	European Patent Office (EP)	91116915.9	000481299
	France (EP)	91116915.9	000481299
	Germany (EP)	91116915.9	059102245
	Great Britain (EP)	91116915.9	000481299
	Italy (EP)	91116915.9	000481299
	Mexico	923510	000179798
	Netherlands (EP)	91116915.9	000481299
	Sweden (EP)	91116915.9	000481299
	Switzerland and Liechtenstein (EP)	91116915.9	000481299
	USA	07/760159	005260318
0050 / 042021	Phenylpiperidinoylamines And Pharmaceuticals Containing ThemSubstituted Anilides		
	European Patent Office (EP)	91118954.6	000486882
	Germany (EP)	91118954.6	059107342
	Japan	298734/91	002989059
	USA	07/790869	005260330
0050 / 042434	Substituted N-PhenylpiperidinesAntimycotic Agents Containing Phenylacetic Acid-Derivatives		
	Canada	2063030-2	
	European Patent Office (EP)	92103514.3	000503411
	Germany (EP)	92103514.3	059204456

SS

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reference No.	Countries	Filing No.	Patent No.
0050 / 042434	Substituted N-PhenylpiperidinesAntimycotic Agents Containing Phenylacetic Acid-Derivatives		
	Japan	92/055006	003058746
	USA	07/849250	005296485
0050 / 046160	New Carbonic Acid-Derivatives, Their Production And Application		
	Argentina	960104272	
	Australia	96/069295	000705956
	Austria (EP)	96930125.8	000862550
	Belgium (EP)	96930125.8	000862550
	Brazil	PI1100800-8	
	Bulgaria	102347	
	Canada	2228002	
	Chile	96/001559	000040130
	China	96197840.6	
	Croatia	P960400A	
	Czech Republic	98/PV0641	
	Denmark (EP)	96930125.8	000862550
	European Patent Office (EP)	96930125.8	000862550
	Finland (EP)	96930125.8	000862550
	France (EP)	96930125.8	000862550
	Germany (EP)	96930125.8	059606132
	Great Britain (EP)	96930125.8	000862550
	Greece (EP)	96930125.8	000862550
	Hungary	9802329	
	India	96/001546/MA	
	Indonesia	P-962553	
	Ireland (EP)	96930125.8	000862550
	Israel	123213	000123213
	Italy (EP)	96930125.8	000862550
	Japan	97/510830	
	Korea, Republic of	98/701703	
	Luxembourg (EP)	96930125.8	000862550
	Malaysia	PI9603669	
	Mexico	9801698	
	Netherlands (EP)	96930125.8	000862550
	New Zealand	316940	000316940
	Norway	981002	
	Pakistan	96/000535	
	Philippines	054224	
	Poland	P325398	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reference No.	Countries	Filing No.	Patent No.
0050 / 046160	New Carbonic Acid-Derivatives, Their Production And Application		
	Portugal (EP)	96930125.8	000862550
	Romania	98/000496	
	Russia	98106478	
	Slovak Republic	98/PV0282	
	Slovenia (EP)	96930125.8	000862550
	South Africa	96/07537	096/07537
	Spain (EP)	96930125.8	000862550
	Sweden (EP)	96930125.8	000862550
	Switzerland and Liechtenstein (EP)	96930125.8	000862550
	Thailand	033123	
	Turkey	98/000410	980000410
	Ukraine	98043840	
	USA	09/029447	006004988
	WIPO	PCT/EP/96/037	
0050 / 046760	New Carbonic Acid-Derivatives, Their Production And Application		
	Argentina	970101432	
	Australia	97/026364	000711293
	Austria (EP)	97918109.6	
	Belgium (EP)	97918109.6	
	Brazil	PI9708614-2	
	Bulgaria	102770	
	Canada	2250764	
	Chile	97/000656	000040331
	China	97193737.0	
	Croatia	P970200A	
	Czech Republic	98/PV3262	
	Denmark (EP)	97918109.6	
	European Patent Office (EP)	97918109.6	
	Finland (EP)	97918109.6	
	France (EP)	97918109.6	
	Germany (EP)	97918109.6	
	Great Britain (EP)	97918109.6	
	Greece (EP)	97918109.6	
	Hong Kong	99104781.7	
	Hungary	9903371	
	India	97/000755/MA	
	Ireland (EP)	97918109.6	
	Israel	126026	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reference No.	Countries	Filing No.	Patent No.
0050 / 046760	New Carbonic Acid-Derivatives, Their Production And Application		
	Italy (EP)	97918109.6	
	Japan	97/536698	
	Korea, Republic of	98/708088	
	Luxembourg (EP)	97918109.6	
	Malaysia	PI9701588	
	Mexico	9808232	
	Netherlands (EP)	97918109.6	
	New Zealand	331704	000331704
	Norway	984713	
	Pakistan	97/000202	
	Philippines	056129	56129
	Poland	P329240	
	Portugal (EP)	97918109.6	
	Romania (EP)	97918109.6	
	Singapore	9804798-8	000056349
	Slovak Republic	98/PV1276	
	Slovenia (EP)	97918109.6	
	South Africa	97/03096	097/03096
	Spain (EP)	97918109.6	
	Sweden (EP)	97918109.6	
	Switzerland and Liechtenstein (EP)	97918109.6	
	Taiwan	86104674	
	Thailand	036769	
	Turkey	98/002042	
	Ukraine	98116017	
	USA	09/155948	006103732
	WIPO	PCT/EP/97/016	
0050 / 046762	New Alpha-Hydroxyacid-Derivatives, Their Production And Application		
	Argentina	970101460	
	Australia	97/026365	000731579
	Austria (EP)	97918110.4	
	Belgium (EP)	97918110.4	
	Brazil	PI9708608-8	
	Bulgaria	102868	
	Canada	2250757	
	Chile	97/000658	
	China	97195488.7	
	Denmark (EP)	97918110.4	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

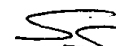
Reference No.	Countries	Filing No.	Patent No.
0050 / 046762	New Alpha-Hydroxyacid-Derivatives, Their Production And Application		
	European Patent Office (EP)	97918110.4	
	Finland (EP)	97918110.4	
	France (EP)	97918110.4	
	Germany (EP)	97918110.4	
	Great Britain (EP)	97918110.4	
	Greece (EP)	97918110.4	
	Hong Kong	99104178.8	
	Hungary	9901312	
	India	97/000757/MA	
	Indonesia	P-971242	
	Ireland (EP)	97918110.4	
	Israel	126350	
	Italy (EP)	97918110.4	
	Japan	97/536699	
	Korea, Republic of	98/708091	
	Luxembourg (EP)	97918110.4	
	Malaysia	PI9701587	
	Mexico	9808262	
	Netherlands (EP)	97918110.4	
	New Zealand	332096	000332096
	Norway	984717	
	Pakistan	97/000220	
	Philippines	056130	
	Poland	P329241	
	Portugal (EP)	97918110.4	
	Romania (EP)	97918110.4	
	Singapore	9805326-7	000057016
	Slovak Republic	98/PV1344	
	Slovenia (EP)	97918110.4	
	South Africa	97/03097	097/03097
	Spain (EP)	97918110.4	
	Sweden (EP)	97918110.4	
	Switzerland and Liechtenstein (EP)	97918110.4	
	Taiwan	86104727	
	Thailand	036768	
	Turkey	98/002039	
	Ukraine	98116020	
	USA	09/155944	

SS

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reference No.	Countries	Filing No.	Patent No.
0050 / 049574	Substituted Benzimidazole, Their Production And Application		
	Slovak Republic		
	Slovenia (EP)		
	South Africa		
	Spain (EP)		
	Sweden (EP)		
	Switzerland and Liechtenstein (EP)		
	Taiwan	88120715	
	Ukraine		
	USA	09/856686	6448271
	WIPO	PCT/EP/99/090	
0050 / 049930	Cycloalkyl-Substituted Benzimidazoles And Their Use As Parp Inhibitors		
	Argentina	000101915	
	Austria (EP)		
	Belgium (EP)		
	Brazil		
	Bulgaria		
	Canada		
	Chile	00/000969	
	China		
	Croatia		
	Czech Republic		
	Denmark (EP)		
	European Patent Office (EP)		
	Finland (EP)		
	France (EP)		
	Germany (EP)		
	Great Britain (EP)		
	Greece (EP)		
	Hong Kong	02107030.5	
	Hungary		
	India		
	Indonesia		
	Ireland (EP)		
	Israel		
	Italy (EP)		
	Japan		
	Korea, Republic of	10-2001-70134	
	Luxembourg (EP)		



THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reference No.	Countries	Filing No.	Patent No.
0050 / 049930	Cycloalkyl-Substituted Benzimidazoles And Their Use As Parp Inhibitors		
	Malaysia	PI001228	
	Mexico		
	Netherlands (EP)		
	New Zealand		
	Norway		
	Pakistan	00/000252	
	Philippines	00/001005	
	Poland		
	Portugal (EP)		
	Romania (EP)		
	Russia		
	Singapore		
	Slovak Republic		
	Slovenia (EP)		
	South Africa		
	Spain (EP)		
	Sweden (EP)		
	Switzerland and Liechtenstein (EP)		
	Taiwan	89105339	
	Thailand	056953	
	Turkey		
	Ukraine		
	USA		
	WIPO	PCT/EP/00/032	
0050 / 049971	Heterocyclic Substituted Benzimidazoles, Their Production And Application		
	Argentina	000102178	
	Austria (EP)		
	Belgium (EP)		
	Brazil	PI0010342-0	
	Bulgaria	106035	
	Canada	2371645	
	Chile	00/001119	
	China	00808364.9	
	Denmark (EP)		
	European Patent Office (EP)		
	Finland (EP)		
	France (EP)		
	Germany	19920936.7	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reference No.	Countries	Filing No.	Patent No.
0050 / 049971	Heterocyclic Substituted Benzimidazoles, Their Production And Application		
	Germany (EP)		
	Great Britain (EP)		
	Greece (EP)		
	Hong Kong	02107871.7	
	Hungary	P0202970	
	India		
	Indonesia	W-0020010254	
	Ireland (EP)		
	Israel	146147	
	Italy (EP)		
	Japan	2000-617186	
	Korea, Republic of	10-2001-70141	
	Luxembourg (EP)		
	Malaysia	PI0001934	
	Mexico	PA/a/2001/011	
	Netherlands (EP)		
	Norway	2001-5362	
	Pakistan	00/000380	
	Philippines	00/001165	
	Poland	P-351558	
	Portugal (EP)		
	Romania (EP)		
	Singapore	200106611-7	
	Slovak Republic	PP1596-2001	
	Slovenia (EP)		
	South Africa	2001/8609	
	Spain (EP)		
	Sweden (EP)		
	Switzerland and Liechtenstein (EP)		
	Taiwan	89108633	
	Turkey	01/3221	
	Ukraine	2001-128419	
	USA	09/959,632	
	WIPO	PCT/EP/00/038	
0050 / 050761	Method Of Production Of 2-Hydroxycarbonic Acid EstersBenzodiazepin-Derivatives, Their Production And Application		
	Argentina	000104924	
	Austria (EP)		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reference No.	Countries	Filing No.	Patent No.
0050 / 050761	Method Of Production Of 2-Hydroxycarbonic Acid EstersBenzodiazepin-Derivatives, Their Production And Application		
	Belgium (EP)		
	Brazil		
	Bulgaria		
	Canada		
	Chile	00/002646	
	China	00813443.x	
	Croatia		
	Cyprus (EP)		
	Denmark (EP)		
	European Patent Office (EP)		
	Finland (EP)		
	France (EP)		
	Germany	19946289.5	
	Germany (EP)		
	Great Britain (EP)		
	Greece (EP)		
	Hungary		
	India		
	Indonesia		
	Ireland (EP)		
	Israel		
	Italy (EP)		
	Japan		
	Korea, Republic of		
	Latvia (EP)		
	Lithuania (EP)		
	Luxembourg (EP)		
	Malaysia	PI0004218	
	Mexico		
	Monaco (EP)		
	Netherlands (EP)		
	New Zealand		
	Norway		
	Philippines	00/002670	
	Poland		
	Portugal (EP)		
	Romania (EP)		
	Russia		

SS

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reference No.	Countries	Filing No.	Patent No.
0050 / 050761	Method Of Production Of 2-Hydroxycarbonic Acid Esters Production And Application		Benzodiazepin-Derivatives, Their
	Singapore		
	Slovak Republic		
	Slovenia (EP)		
	South Africa		
	Spain (EP)		
	Sweden (EP)		
	Switzerland and Liechtenstein (EP)		
	Turkey		
	Ukraine		
	USA		
	WIPO		
		PCT/EP/00/090	
0050 / 051144	Heterocyclic Compounds And Their Use As Parp Inhibitors		
	Argentina		010100409
	Australia		
	Austria (EP)		
	Belgium (EP)		
	Brazil		
	Bulgaria		
	Chile		01/000254
	China		
	Croatia		
	Cyprus (EP)		
	Czech Republic		
	Denmark (EP)		
	European Patent Office (EP)		
	Finland (EP)		
	France (EP)		
	Germany (EP)		
	Great Britain (EP)		
	Greece (EP)		
	Hungary		
	India		
	Indonesia		
	Ireland (EP)		
	Israel		
	Italy (EP)		
	Korea, Republic of		

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reference No.	Countries	Filing No.	Patent No.
0050 / 051144	Heterocyclic Compounds And Their Use As Parp Inhibitors		
	Larvia (EP)		
	Lithuania (EP)		
	Luxembourg (EP)		
	Malaysia	PI01000410	
	Monaco (EP)		
	Netherlands (EP)		
	New Zealand		
	Norway		
	Philippines	01/000193	
	Poland		
	Portugal (EP)		
	Romania (EP)		
	Russia		
	Singapore		
	Slovak Republic		
	Slovenia (EP)		
	South Africa		
	Spain (EP)		
	Sweden (EP)		
	Switzerland and Liechtenstein (EP)		
	Taiwan	90102034	
	Turkey		
	Ukraine		
	USA		
	WIPO	PCT/EP/01/007	

0050 / 051399 Substituted Indoles As Parp-Inhibitors

Argentina
 Australia
 Austria (EP)
 Belgium (EP)
 Brazil
 Bulgaria
 Canada
 Chile
 China
 Croatia
 Cyprus (EP)
 Czech Republic

SS

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reference No.	Countries	Filing No.	Patent No.
0050 / 051399	Substituted Indoles As Parp-Inhibitors		
	Denmark (EP)		
	European Patent Office (EP)		
	Finland (EP)		
	France (EP)		
	Germany	10022925.5	
	Germany (EP)		
	Great Britain (EP)		
	Greece (EP)		
	Hong Kong		
	Hungary		
	India		
	Indonesia		
	Ireland (EP)		
	Israel		
	Italy (EP)		
	Japan		
	Korea, Republic of		
	Latvia (EP)		
	Lithuania (EP)		
	Luxembourg (EP)		
	Malaysia		
	Mexico		
	Monaco (EP)		
	Netherlands (EP)		
	New Zealand		
	Norway		
	Philippines		
	Poland		
	Portugal (EP)		
	Romania (EP)		
	Russia		
	Singapore		
	Slovak Republic		
	Slovenia (EP)		
	South Africa		
	Spain (EP)		
	Sweden (EP)		
	Switzerland and Liechtenstein (EP)		

SS

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reference No.	Countries	Filing No.	Patent No.
0050 / 051399	Substituted Indoles As Parp-Inhibitors		
	Taiwan		
	Turkey (EP)		
	Ukraine		
	USA		
	WIPO	PCT/EP01/052	
0050 , 051636	Azepinoindol-Derivatives, Their Production And Application		
	Austria (EP)		
	Belgium (EP)		
	Brazil		
	Bulgaria		
	Canada		
	China	00802408.1	
	Croatia		
	Cyprus (EP)		
	Czech Republic		
	Denmark (EP)		
	European Patent Office (EP)		
	Finland (EP)		
	France (EP)		
	Germany	10039610.0	
	Germany (EP)		
	Great Britain (EP)		
	Greece (EP)		
	Hungary		
	India		
	Indonesia		
	Ireland (EP)		
	Israel		
	Italy (EP)		
	Japan		
	Korea, Republic of		
	Latvia (EP)		
	Lithuania (EP)		
	Luxembourg (EP)		
	Mexico		
	Monaco (EP)		
	Netherlands (EP)		
	Norway		



THIS PAGE BLANK (USPTO)

Reference No.	Countries	Filing No.	Patent No.
0050 / 051636	Azepinoindol-Derivatives, Their Production And Application		
	Poland		
	Portugal (EP)		
	Romania (EP)		
	Singapore		
	Slovak Republic		
	Slovenia (EP)		
	South Africa		
	Spain (EP)		
	Sweden (EP)		
	Switzerland and Liechtenstein (EP)		
	Turkey		
	Ukraine		
	USA		
	WIPO	PCT/EP/00/090	

SS

THIS PAGE BLANK (USPTO)

18708860h
Translation
50CG

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

77

Applicant's or agent's file reference OZ 50/50761 - 009	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP00/09023	International filing date (day/month/year) 15 September 2000 (15.09.00)	Priority date (day/month/year) 28 September 1999 (28.09.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 487/00		
Applicant BASF AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 17 April 2001 (17.04.01)	Date of completion of this report 25 January 2002 (25.01.2002)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP00/09023

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-48 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-26 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (ISPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/09023

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	3-23, 25, 26	YES
	Claims	1, 2, 24	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-26	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The following examination should merely be considered a preliminary opinion since the technical content was examined despite the lack of clarity of the present application described in Box VIII.

1. The subject matter of the independent claims

The present application relates to PARP inhibiting compounds with an imidazobenzodiazepinone matrix.

2. Documents from the Prior Art

Reference is made to the following documents. The numbering will be retained throughout the proceedings:

D1: GENESTE, P. ET AL: 'Studies on the imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepine and imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepine series' EUR. J. MED. CHEM. - CHIM. THER. (1978), 13(1), pages 53-59

D2: WO-A-97/04771 (CALVERT ALAN HILARY; UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 13 February 1997

D3: EP-A-0 384 522 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 29 August 1990

D4: WO-A-01/16136 (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., USA; CANCER RESEARCH CAMPAIGN TECHNOLOGY) 8 March 2001

Please see Box VI with regard to D4.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

3. Novelty (PCT Article 33(2))

Compounds 2a-e in D1 (Figure 1) are prejudicial to the novelty of the present Claims 1 and 2.

The area of general Formulae (XXII) (page 9, Diagram 2) and (XXIIb) (page 13, lines 11-20) in D3 overlaps with the area of Claim 24. Furthermore, two compounds (products of Examples 2b and 4f) are disclosed in the overlap area.

Accordingly, the present application does not satisfy the requirements of PCT Article 33(2) since the subject matter of Claims 1, 2 and 24 is not novel.

4. Inventive Step (PCT Article 33(3))

Only D2 discloses compounds that act as PARP inhibitors. D1 and D3 disclose compounds having other activities. For this reason, D2 was selected as the closest prior art.

Proceeding from the teaching of D2 as the prior art, the problem addressed by the present application consists in the preparation of alternative compounds that are effective as PARP inhibitors. This problem can only be considered to have been solved if the applicant is able to prove the effectiveness of the present compounds through precise data, i.e. K_i values for a plurality (with regard to the breadth of Claim 1) of the cited example compounds.

For this reason, no inventive step according to PCT Article 33(3) can be recognized for Claims 1-26.

5. Industrial Applicability (PCT Article 33(4))

Claims 1-26 as represented in the present application are industrially applicable according to PCT Article 33(4).

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/EP 00/09023

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI. 2.

Although document D4 does not belong to the prior art within the meaning of PCT Rule 64.1(b), this document discloses a portion of the compounds claimed in the present application.

It should be noted that no examination has been carried out with respect to the question of the validity of priority.

THIS PAGE RANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 00/09023

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

Pursuant to PCT Rule 5.1(a)(ii), the description should have cited document D2 and briefly outlined the relevant prior art disclosed therein.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

According to PCT Article 6, the claims must be clear and concise.

- (1) Pursuant to this, the applicant must consider the following objections as Claim 1 contains a number of formulations that require clarification:
 - (1a) The expressions "Chain C₁-C₃" (page 49, line 13) or "carbon chain" (page 49, line 41) leave open in part what else is bonded besides the optional substituents (namely H), although carbon dioxide chains are probably what was meant.
 - (1b) The residue L_v-Y-M_w as well as the provisos to this on page 50, lines 12-13 and 15-16. In the present description there is no indication (literature citation) for the reason for this proviso. Additionally, the first proviso is unclear since it relates to R⁴ and R⁵, which according to the definition are optional for L and M.
 - (1c) According to the formula on page 50, line 18, G² is double bonded (between F² and G³) but is single bonded according to the definition, e.g. NR⁴¹R⁴².
- (2) Furthermore, it is asserted in Claim 4 that the ring systems mentioned can be substituted with R⁴ and/or R⁵. However, this claim is dependent upon Claim 3, which does not support an optional formulation of this type.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 0. Z50/50761-009/ej	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%; border: none;">WEITERES VORGEHEN</td> <td style="border: none;">siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5</td> </tr> </table>		WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5			
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 00/ 09023	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15/09/2000	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/09/1999		
Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT				

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

☒ Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. **Grundlage des Berichts**
 - a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

☐ Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
 - b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das

☐ in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.
☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.
2. ☐ **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).
3. ☐ **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).
4. Hinsichtlich der **Bezeichnung der Erfindung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:
5. Hinsichtlich der **Zusammenfassung**

☒ wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
☐ wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.
6. Folgende Abbildung der **Zeichnungen** ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

☐ wie vom Anmelder vorgeschlagen
☐ weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
☐ weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.

☒ keine der Abb.

THIS PAGE BLANK (ISPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09023

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D487/06 A61K31/5517 A61K31/519 A61P25/00 A61P35/00
C07D243/14 //(C07D487/06,243:00,235:00),(C07D487/06,239:00,
235:00),(C07D487/06,245:00,235:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GENESTE, P. ET AL: "Studies on the imidazo'4,5,1-jk! '1,4!benzodiazepine and imidazo'1,5,4-ef! '1,5!benzodiazepine series" EUR. J. MED. CHEM. - CHIM. THER. (1978), 13(1), 53-9, XP002169307 Tabelle 3, 2a-2e	1
A	WO 97 04771 A (CALVERT ALAN HILARY ;UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 13. Februar 1997 (1997-02-13) Ansprüche 1,31	1,7
X	EP 0 384 522 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 29. August 1990 (1990-08-29) Seite 17 (52-53), Seite 20 (32-33) Seite 1	24

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Juni 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/06/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

THIS PAGE BLANK (USPTO)

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	WO 01 16136 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., USA; CANCER RESEARCH CAMPAIGN TECHNOLOGY) 8. März 2001 (2001-03-08) Ansprüche 1-19 -----	1-23

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/09023

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9704771	A	13-02-1997	AP 866 A	17-08-2000
			AU 714873 B	13-01-2000
			AU 6624096 A	26-02-1997
			BR 9610051 A	21-12-1999
			CA 2225465 A	13-02-1997
			CN 1195985 A	14-10-1998
			CZ 9800303 A	17-06-1998
			EA 980184 A	29-10-1998
			EP 0841924 A	20-05-1998
			HU 9901092 A	28-07-1999
			JP 11510154 T	07-09-1999
			NO 980414 A	02-04-1998
			PL 324869 A	22-06-1998
			SK 13598 A	03-06-1998
			TR 9800127 T	21-04-1998
			US 6100283 A	08-08-2000
EP 0384522	A	29-08-1990	AT 84534 T	15-01-1993
			AU 617926 B	05-12-1991
			AU 5003890 A	30-08-1990
			CA 2010639 A	23-08-1990
			CN 1045105 A, B	05-09-1990
			CY 1868 A	05-04-1996
			DD 293119 A	22-08-1991
			DE 69000743 D	25-02-1993
			DE 69000743 T	13-05-1993
			DK 384522 T	19-04-1993
			EG 19674 A	30-06-1996
			ES 2046671 T	01-02-1994
			FI 92830 B	30-09-1994
			GR 3006855 T	30-06-1993
			HK 114995 A	21-07-1995
			HR 930480 A	29-02-1996
			HU 54158 A	28-01-1991
			HU 204831 B	28-02-1992
			HU 60742 A	28-10-1992
			HU 9500504 A	30-10-1995
			IE 63155 B	22-03-1995
			IL 93136 A	24-01-1995
			JP 2270876 A	05-11-1990
			JP 2588624 B	05-03-1997
			LV 5782 A	20-12-1996
			NO 173503 C	22-12-1993
			NZ 232548 A	26-03-1991
			OA 9196 A	30-06-1992
			PH 27113 A	16-03-1993
			PT 93227 A, B	31-08-1990
			SG 118594 G	25-11-1994
			US 5371079 A	06-12-1994
			US 6201119 B	13-03-2001
			ZA 9001366 A	30-10-1991
			CS 9000854 A	19-02-1992
			HU 207322 B	29-03-1993
			RU 2024523 C	15-12-1994
			AP 139 A	15-10-1991
			US 5270464 A	14-12-1993
WO 0116136 36 A			NONE	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts OZ 50/50761-009	WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)	
Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09023	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 15/09/2000	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 28/09/1999
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK C07D487/00		
Anmelder BASF AKTIENGESELLSCHAFT		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 7 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
☐ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☒ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☒ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☒ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 17/04/2001	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 25.01.2002
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Stroeter, T Tel. Nr. +49 89 2399 8088 

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-48 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-26 ursprüngliche Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)	Ja: Ansprüche	3-23, 25, 26
	Nein: Ansprüche	1, 2, 24
Erfinderische Tätigkeit (ET)	Ja: Ansprüche	
	Nein: Ansprüche	1-26
Gewerbliche Anwendbarkeit (GA)	Ja: Ansprüche	1-26
	Nein: Ansprüche	

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

VI. Bestimmte angeführte Unterlagen

1. Bestimmte veröffentlichte Unterlagen (Regel 70.10)

und / oder

2. Nicht-schriftliche Offenbarungen (Regel 70.9)

siehe Beiblatt

VII. Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Es wurde festgestellt, daß die internationale Anmeldung nach Form oder Inhalt folgende Mängel aufweist:
siehe Beiblatt

VIII. Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Zur Klarheit der Patentansprüche, der Beschreibung und der Zeichnungen oder zu der Frage, ob die Ansprüche in vollem Umfang durch die Beschreibung gestützt werden, ist folgendes zu bemerken:
siehe Beiblatt

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

Die folgende Prüfung ist lediglich als vorläufige Stellungnahme zu verstehen, da der technische Inhalt trotz der unter Punkt VIII aufgeführten Klarheitsmängel der vorliegenden Anmeldung geprüft wurde.

1 Der Gegenstand der unabhängigen Patentansprüche

Die vorliegende Anmeldung betrifft PARP-inhibierende Verbindungen mit einem Imidazobenzodiazepinon Grundgerüst.

2 Dokumente zum Stand der Technik

Es wird auf die folgenden Dokumente verwiesen. Die angegebene Numerierung der Dokumente wird auch im weiteren Verfahren beibehalten:

- D1: GENESTE, P. ET AL: 'Studies on the imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepine and imidazo[1,5,4-ef][1,5]benzodiazepine series' EUR. J. MED. CHEM. - CHIM. THER. (1978), 13(1), 53-9
- D2: WO 97 04771 A (CALVERT ALAN HILARY ;UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 13. Februar 1997
- D3: EP-A-0 384 522 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 29. August 1990
- D4: WO 01 16136 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., USA;CANCER RESEARCH CAMPAIGN TECHNOLOGY) 8. März 2001
- Bzgl. D4 bitte siehe Punkt VI.**

3 Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

Die Verbindungen 2a-e aus D1 (Fig. 1) sind neuheitsschädlich für die vorliegenden Ansprüche 1 und 2.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Der Bereich der allgemeinen Formeln XXII (Seite 9, Schema 2) und XXIIb (Seite 13, Zeile 11-20) aus D3 überlappt mit dem Bereich des Anspruchs 24. Zudem sind im Überlappungsbereich zwei Verbindungen (Produkte aus den Beispielen 2b) und 4f)) offenbart.

Demnach erfüllt die vorliegende Anmeldung nicht die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT, da der Gegenstand der Ansprüche 1, 2 und 24 nicht neu ist.

4 Erfinderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

Nur D2 offenbart Verbindungen, welche PARP-inhibierend wirken. D1 und D3 offenbaren Verbindungen mit anderen Aktivitäten. Daher wurde D2 als nächstliegender Stand der Technik gewählt.

Ausgehend von der Lehre aus D2 bestand die Aufgabe der vorliegenden Anmeldung in der Bereitstellung alternativer Verbindungen, die als PARP-Inhibitoren wirksam sind. Diese Aufgabe kann nur dann als gelöst betrachtet werden, wenn der Anmelder in der Lage ist, die Wirksamkeit der vorliegenden Verbindungen durch genaue Daten, d.h. K_i -Werte für eine Vielzahl (im Hinblick auf die Breite des Anspruchs 1) der aufgeführten Beispielverbindungen zu belegen.

Daher kann den vorliegenden Ansprüchen 1-26 keine erfinderische Tätigkeit gemäß Artikel 33(3) PCT zuerkannt werden.

5 Industrielle Anwendbarkeit (Artikel 33(4) PCT)

Die in der vorliegenden Anmeldung dargelegten Patentansprüche 1-26 sind gewerblich anwendbar gemäß Artikels 33(4) PCT.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Zu Punkt VI

Bestimmte angeführte Unterlagen

Obwohl das Dokument D4 kein Stand der Technik im Sinne von Regel 64.1(b) PCT ist, offenbart dieses Dokument einen Teil der in den vorliegenden Ansprüchen beanspruchten Verbindungen.

Es wird darauf hingewiesen, daß keine Prüfung hinsichtlich der Frage zur Gültigkeit der Priorität, durchgeführt worden ist.

Zu Punkt VII

Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung

Um die Erfordernisse der Regel 5.1(a)ii PCT zu erfüllen, sind in der Beschreibung das Dokument D2 zu nennen; der darin enthaltene einschlägige Stand der Technik sollte kurz umrissen werden.

Zu Punkt VIII

Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Nach Artikel 6 PCT müssen die Patentansprüche klar und knapp formuliert sein.

(1) Hierzu sind vom Anmelder die nachfolgend aufgeführten Beanstandungen zu berücksichtigen, da Anspruch 1 einige Formulierungen enthält, die einer Klarstellung bedürfen:

(1a) Die Ausdrücke "Kette C₁-C₃" (Seite 49, Zeile 13) oder "Kohlenstoffkette" (Seite 49, Zeile 41) lassen z. T. offen was außer den optionalen Substituenten noch gebunden ist (nämlich H), wenngleich wohl Kohlenwasserstoffketten gemeint sind.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(1b) Der Rest L_v -Y- M_w sowie die Provisos hierzu auf Seite 50, Zeile 12-13 und 15-16. Es fehlt in der vorliegenden Beschreibung ein Hinweis (Literaturstelle) für den Grund dieser Provisos. Zudem ist das erste Proviso unklar, da es sich auf R^4 und R^5 bezieht, welche gemäß der Definition für L und M optional sind.

(1c) G^2 gemäß der Formel auf Seite 50, Zeile 18 zweibindig (zwischen F^2 und G^3) aber laut Definition einbindig, z.B. $NR^{41}R^{42}$.

(2) Ferner wird in Anspruch 4 angeführt, daß die genannten Ringsysteme mit R^4 bzw. R^5 substituiert sein **können**. Dieser Anspruch ist aber von Anspruch 3 abhängig, welcher eine solche optionale Formulierung nicht stützt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. April 2001 (05.04.2001)

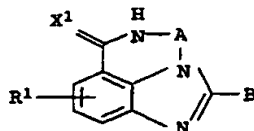
PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/23386 A2

- (51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 487/00**
- (21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/09023**
- (22) Internationales Anmeldedatum:
15. September 2000 (15.09.2000)
- (25) Einreichungssprache: **Deutsch**
- (26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch**
- (30) Angaben zur Priorität:
199 46 289.5 28. September 1999 (28.09.1999) **DE**
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];**
67056 Ludwigshafen (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LUBISCH, Wilfried**
[DE/DE]; Häusserstr. 15, 69115 Heidelberg (DE). **KOCK,**
Michael [DE/DE]; Lillengasse 80, 67105 Schifferstadt
(DE). **HÖGER, Thomas** [DE/DE]; Rathenastr. 12,
68535 Edingen-Neckarhausen (DE). **GRANDEL, Roland**
[DE/DE]; Birkenweg 49, 69221 Dossenheim (DE).
MÜLLER, Reinhold [DE/DE]; Ostring 66A, 67105
Schifferstadt (DE). **SCHULT, Sabine** [DE/DE]; Dr.-Ed-
uard-Orth-Str. 13, 67346 Speyer (DE).
- (81) Bestimmungsstaaten (national): **AE, AG, AL, AM, AT,**
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): **ARIPO-Patent (GH,**
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:**
— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: **BENZODIAZEPIN DERIVATIVES, THE PRODUCTION AND USE THEREOF**

(54) Bezeichnung: **BENZODIAZEPIN-DERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND ANWENDUNG**



(I)

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) as well as to the tautomeric forms thereof, possible enantiomeric and diastereomeric forms and the prodrugs thereof, the production and use thereof, whereby the values have the meaning as given in the description.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, deren Herstellung und Verwendung, wobei die Werte die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen.

WO 01/23386 A2

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Benzodiazepin-Derivate, deren Herstellung und Anwendung

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzodiazepin-Derivate, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.

10

Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., J. Histochem. Cytochem. 1983, 31, 1261-1264). Man nimmt an, daß PARP eine Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M.S. Satoh et al., Nature 1992, 356, 356-358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, Adv. Radiat. Biol., 1984, 11, 1-69). Dabei wird Nikotinamid aus NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.

25

Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei einer Reihe von pathophysiologischen Zuständen beobachtet und man geht davon aus, daß diese Anhäufung von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw Organschäden führt oder beiträgt. Dazu zählt zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiernemann et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 679-683) oder Ischämie der Nieren, aber auch Reperfusionsschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben: C. Thiernemann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitoren könnten somit ein neues Therapieprinzip zur Behandlung von eine Reihe von Krankheiten darstellen.

40

Das Enzym PARP beeinflusst die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. Cancer Chemo. Pharmacol. 1988, 22, 303).

45

2

Nicht limitierende Beispiele für Tumoren sind Leukämie, Glioblastome, Lymphome, Melanome, Mamma- und Zervikalkarzinome.

Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunsuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. *Int. J. Immunopharmacol.* 1995, 17, 265-271).

Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. *Inflammation* 1996, 20, 203-215; W. Ehrlich et al. *Rheumatol. Int.* 1995, 15, 171-172; C. Szabo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 342, 67-76).

Unter PARP im Sinne dieser Erfindung werden auch Isoenzyme des oben beschriebenen PARP-Enzyms verstanden.

20

Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Model für den Kreislaufschock (S. Cuzzocrea et al., *Br. J. Pharmacol.* 1997, 121, 1065-1074).

Ebenfalls gibt es experimentelle Hinweise, daß Inhibitoren des Enzymes PARP als Mittel zur Behandlung von Diabetes mellitus nützlich sein könnten (V. Burkart et al. *Nature Med.* 1999, 5, 314-319).

Benzodiazepine und Benzodiazepinone und deren Derivate stellen eine chemische Klasse dar, die vielfach in der organischen Synthese Verwendung fanden. Derivate dieser Verbindungen, die zudem einen Imidazo-Ring anelliert tragen, das heißt Imidazobenzodiazepinone, sind jedoch kaum beschrieben worden. Aminodibenzodiazepinone wurden in P.V. Khadikar et al. *J. Heterocycl. Chem.* 1998, 35, 675 hergestellt. So wurden in Geneste et al. *Eur. J. Chem. Chim. Ther.* 1978, 13, 53 einfache Derivate hergestellt, die am Benzo-Ring Reste wie Chlor oder Nitro und am Imidazo-Ring eine Methyl-Gruppe tragen. In M.J. Kukla et al., *J. Med. Chem.* 1991, 34, 3187, wurde ein Dihydroimidazobenzodiazepinon als Zwischenverbindung für Wirkstoffe, die anti-HIV-Wirkung zeigen sollen, hergestellt.

Die hier erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bisher nicht beschrieben worden und sind demnach neu.

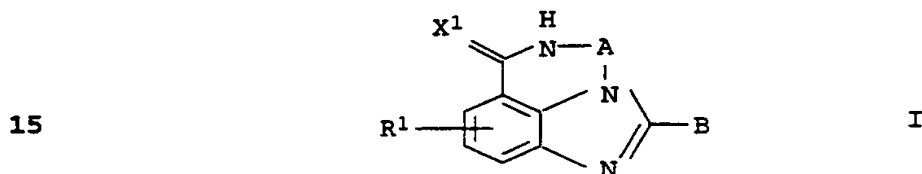
45

3

Es wurde weiterhin überraschenderweise gefunden, daß Benzo-diazepin-Derivate, die einen anellierten Ring tragen, gut wirksame Inhibitoren für das Enzym PARP darstellen.

- 5 In der vorliegenden Erfindung werden neue Benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel I beschrieben, die potente PARP-Inhibitoren darstellen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Benzo-
10 diazepin-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

- 20 A eine Kette C₁-C₃, wobei jedes Kohlenstoff-Atom noch einen oder zwei der folgenden Substituenten tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl oder ein C-Atom auch eine =O-Gruppe tragen kann und

- 25 X¹ S, O und NH sein kann und

- R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und
- 30

- B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R⁴ und maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch eine oder zwei =O-Gruppen tragen können wie z.B. Ketogruppen, Sulfone oder Sulfoxide, oder einen Rest L_v-Y-M_w bedeutet, worin
- 35
- 40

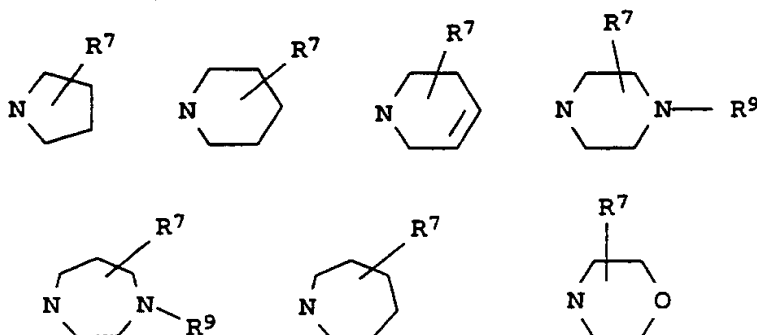
4

- 5 L eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffkette von 1 bis 8 C-Atomen sein kann, wobei jedes Kohlenstoffatom mit einem oder zwei Resten R⁴ und maximal zwei unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sein kann, und
- M unabhängig von L die gleiche Bedeutung wie L besitzt, und
- 10 Y eine Bindung bedeutet oder S, O oder NR³ sein kann, wobei R³ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl, und
- v 0 und 1 bedeuten kann und
- 15 w 0 und 1 sein kann, und
- wenn Y eine Bindung bedeutet R⁴ und R⁵ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind, und
- 20 wenn B L_v-Y-M_w bedeutet, R¹ nicht Chlor oder NO₂ bedeutet und
- R⁴ Wasserstoff und -(D)_p-(E)_s-(F¹)_q-G¹-(F²)_r-(G²)-G³ bedeutet, wobei
- 25 D S, NR⁴³ und O
- E Phenyl,
- 30 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O}, \\ | \end{array}$ -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -CONH-, NHSO₂-,
-NHCOCH₂X⁴,
- und
- X⁴ S, O oder NH bedeuten kann, und
- 35 F¹ eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffkette von 1 bis 8 C-Atome sein kann und
- 40 F² unabhängig von F¹ die gleiche Bedeutung wie F¹ besitzt,
- G¹ eine Bindung bedeutet oder einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen
- 45 ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauer-

5

stoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, und

G^2 $NR^{41}R^{42}$ und



oder eine Bindung bedeutet und

G^3 einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, oder Wasserstoff bedeutet, und

p 0 und 1 bedeuten kann und

s 0 und 1 und

q 0 und 1 sein kann und

r 0 und 1 sein kann und

R^{41} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, wobei jedes Kohlenstoffatom noch bis zu zwei Reste R^6 tragen kann, Phenyl, der noch maximal zwei Reste R^6 tragen kann, und $(CH_2)_t$ -K und

R^{42} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, $-CO-R^8$, CO_2-R^8 , SO_2NH_2 , SO_2-R^8 , $-(C=NH)-R^8$ und $-(C=NH)-NHR^8$ und

6

- R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und
- t 1, 2, 3, 4 und
- 5 K NR¹¹R¹², NR¹¹-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und
- 10
- R⁵ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, C₁-C₄-Alkyl-CO-NH-R¹³, COR⁸, C₀-C₄-Alkyl-O-CO-R¹³, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, und verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl,
- 15 S-C₁-C₄-Alkyl, wobei jeder C-Atom der Alkylketten bis zu zwei Reste R⁶ tragen kann und die Alkylketten auch ungesättigt sein können, und
- R⁶ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und
- 20 unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl
- R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und ein
- 25 Amin NR¹¹R¹² oder ein zyklisches gesättigtes Amin mit 3 bis 7 Gliedern, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und
- 30 wobei die Reste R¹¹, R¹² und R¹³ in K, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung annehmen können wie R¹, und
- R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
- 35
- R⁸ C₁-C₆-Alkyl, CF₃, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und
- R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃,
- 40 Nitro, NH₂, und
- R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-Phenyl, COR⁸ und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert
- 45 sein können, und

7

R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, sein kann,

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und
5 diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, wobei

A eine C₂-Kette ist, die substituiert sein kann, und
10

X¹ O darstellt und

R¹ Wasserstoff ist.

15 Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I wie oben angegeben, worin

B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten
mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlen-
20 stoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-
ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal
14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2
Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann,
die jeweils noch mit einem R⁴ und maximal 3 unterschiedlichen
25 oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei
Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch eine oder zwei =O-Grup-
pen tragen können.

Besonders bevorzugt sind für B die Reste:

30 B Phenyl, Cyclohexyl, Piperidin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol,
Pyrazol, Thiophen, Furan, Oxazol, Naphthalin, Piperazin,
Chinolin, Pyrazin, die noch mit einem R⁴ oder maximal 2 R⁵
substituiert sein können.

35 Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei

R⁴ Wasserstoff oder D_{0,1}-F¹_{0,1}-G²-G³ mit G³ gleich Wasserstoff
bedeutet und

40 D O und NR⁴³, wobei R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₃-Alkyl und

F¹ C₂-C₄-Alkyl.

45 bedeutet.

Außerdem besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin B L_v-Y-M_w bedeutet, wobei

- v 0 ist, und
5 w 1 ist, und
Y eine Bindung bedeutet, und
10 M eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette von 2 bis 8 C-Atomen sein kann, die mindestens eine Doppelbindung enthält, wobei jedes Kohlenstoffatom mit einem oder zwei Resten R^4 und maximal zwei unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sein kann, und
15 R^1 Wasserstoff ist und
 R^4 $D_{0,1}-F_{1,0,1}-G^1-G^2-G^3$ bedeutet mit G^3 gleich Wasserstoff, und
20 D O und NR^{43} , wobei R^{43} Wasserstoff und C_1-C_3 -Alkyl und
 F^1 C_2-C_4 -Alkyl bedeutet.

Ebenfalls wird die Verwendung von Verbindungen, der allgemeinen
25 Formel I zur Herstellung von Medikamenten mit PARP-inhibierender Wirkung beansprucht, wobei R^1 , X^1 und A die gleiche Bedeutung wie oben hat, und B Wasserstoff und eine Alkylkette C_1-C_6 darstellen kann.

30 Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung
35 mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

Alkylketten können jeweils verzweigt oder unverzweigt sein. Unverzweigte Alkylketten sind bevorzugt.

40 Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch ver-
45 träglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fort-

schritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd. 10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Tris.

Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die in vivo in Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert werden.

10 Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Aminosäuren, Ester und andere.

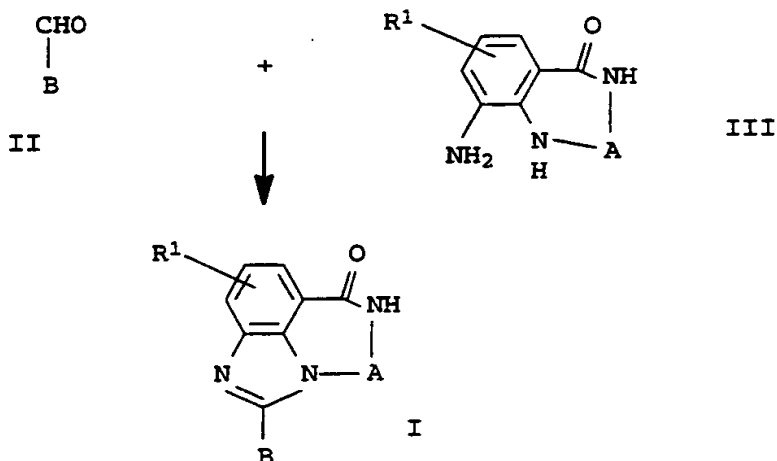
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Benzodiazepin-Derivate I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen und wurde in den Syntheseschemata 1-3 skizziert.

Die möglichen Synthesemethoden sind im wesentlichen bereits bekannt oder orientieren sich an bekannten analogen Wegen.
Syntheschema 1

20

25

30

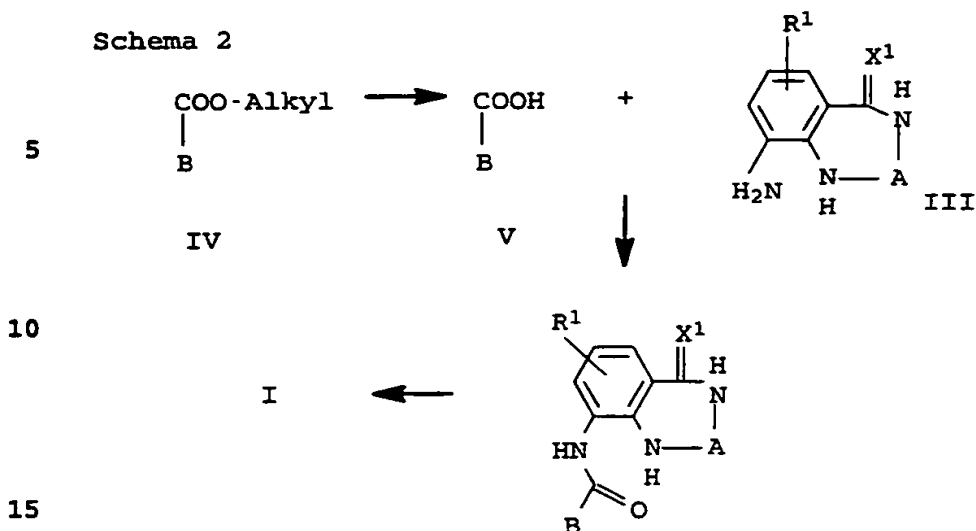


35 Durch Kondensation des Aldehyds II mit Diaminen III erhält man das Benzimidazol I, wobei man bevorzugt in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure bei erhöhter Temperatur arbeitet, in der Regel 80-120°C. Günstig für die Reaktion ist der Zusatz von schwachen
40 Oxidationsmittel wie z.B. Kupfer-II-Salzen, die z.B. als wäßrige Lösungen zugesetzt werden.

45

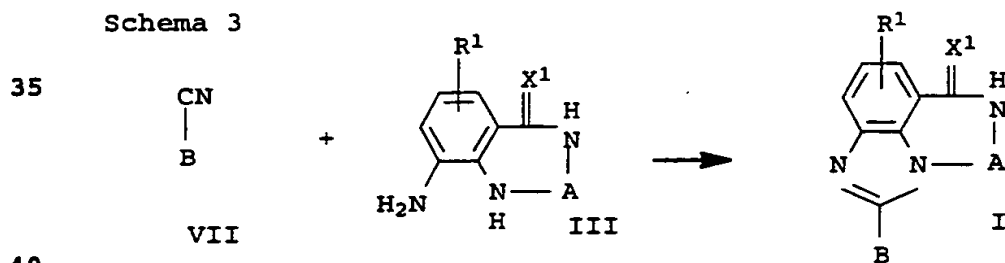
10

Schema 2



Alternativ zu den im Schema 1 gezeigten Aldehyden II kann man auch Benzoessäuren wie V (siehe Schema 2) oder Benzonitrile wie VII (siehe Schema 3) anstelle des Aldehyds einsetzen. Die Umsetzung dieser Derivate erfolgt analog zur Herstellung der substituierten Aldehyde II. Ausgehend von V erfolgt die Kondensation zu II in zwei Stufen. Zuerst wird die Benzoessäure V mit dem Anilin III in einer peptidartigen Kupplung zum Amid VI umgesetzt. Dabei arbeitet man nach üblichen Bedingungen, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V bzw. R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. aufgelistet sind. Der Ringschluß erfolgt zum Benzimidazol danach bei erhöhter Temperatur, zum Beispiel 60 bis 180°C, mit oder ohne Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure oder direkt in Essigsäure selbst.

Schema 3



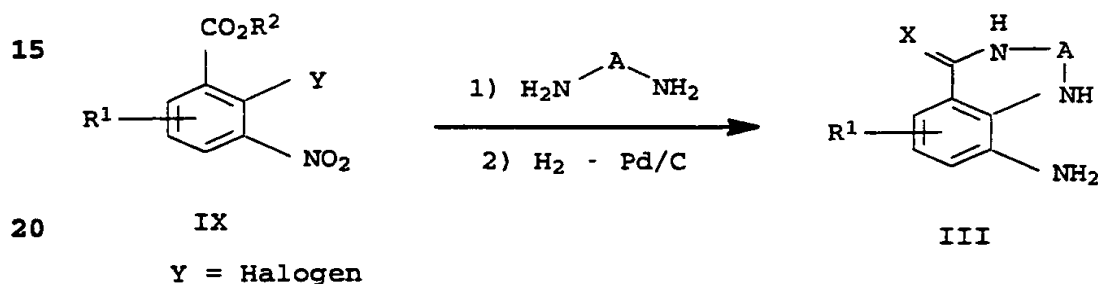
Die Reaktion des Diamins III mit einem Nitril VII erfolgt ebenfalls unter üblichen Bedingungen. Dabei kann man in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren oder auch in Polyphosphorsäure bei erhöhter Temperatur wie 60 bis 200°C arbeiten. Allerdings kann man auch die üblichen Methoden zur Herstellung von Amidinen aus Benzonitrilen anwenden, wie sie in

11

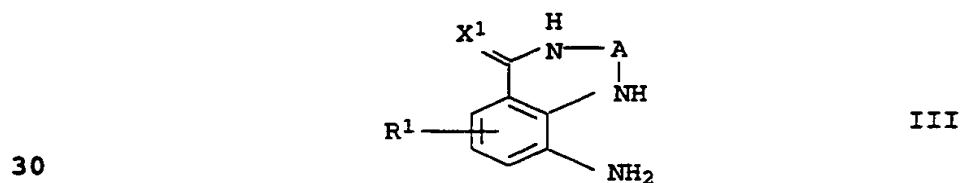
Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, E5, S. 1304 f.,
J. Amer. Chem. Soc. 1957, 427 und J. Org. Chem. 1987, 1017,
beschrieben sind.

- 5 Die Synthese der Verbindungen III erfolgt nach Schema 4 durch
Reaktion eines substituierten Nitrobenzoesäureesters IX mit einem
geeigneten Diamin in einem polaren Lösungsmittel wie Dimethyl-
formamid in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat bei 100°C bis
150°C, bevorzugt bei 110°C bis 130°C, insbesondere bei etwa 120°C
10 und anschließender Hydrierung in Gegenwart eines geeigneten Kata-
lysatoren wie 10 % Palladium auf Kohle.

Schema 4



- Gegenstand der Erfindung sind außerdem die Zwischenprodukte der
25 Formel III



worin

- 35 A eine Kette C₁-C₃, wobei jedes Kohlenstoff-Atom noch einen oder
zwei der folgenden Substituenten tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, OH,
O-C₁-C₄-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl oder ein C-
Atom auch eine =O-Gruppe tragen kann und

- 40 X¹ und R¹ die in den vorherigen Ansprüchen genannten Bedeutungen
haben,

wobei die Verbindungen

- 9-Amino-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on,
45 9-Amino-3-methyl-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion,
6,8-Diamino-2,4-(1H,3H)-chinazolindion,

12

8-Amino-2,4-(1H,3H)-chinazolindion
ausgenommen sind,

sowie ihre Salze.

5

Außerdem ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III sowie deren Salze, wobei 2-Halogeno-3-nitro-benzoesäurester mit einem geeigneten Diamin in einem polaren Lösungsmittel in Gegenwart einer Base umgesetzt werden und anschließend die Nitrogruppe mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Katalysators hydriert wird,

10

und die Verwendung von Verbindungen der Formel III in der Synthese von PARP-Inhibitoren.

15

Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen substituierten Benzodiazepin-Derivate I stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

20

Die inhibitorische Wirkung der substituierten Benzodiazepin-Derivate I kann mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt werden, wobei als Wirkmaßstab ein K_i -Wert ermittelt wird. Die Benzodiazepin-Derivate I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder

25

PARP (EC 2.4.2.30) gemessen.

30

Die substituierten Benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel I stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

35

Die Verbindungen der Formeln I können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden.

40

Die vorliegenden Benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel I können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und

45

von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lobe, und

- komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, verursacht durch medikamentöse
- 5 Therapien wie z.B. bei der Cyclosporin-Behandlung, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen
- 10 medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotablator) und von Mikroinfarkten während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls können die vorliegenden Benzodiazepin-Derivate I zur Behandlung
- 15 @@@@einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die Benzodiazepin-Derivate I zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung
- 20 von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer Arthritis und auch zur Behandlung von Diabetes mellitus dienen, zur Behandlung des Multiorganversagens z.B. beim septischen Schock und zur Behandlung des ARDS ("acute respiratory distress-syndrom" Schocklunge).
- 25 Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.
- 30 Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.
- 35 Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkran-
- 40 kungen verabreicht werden.
- Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale
- 45 äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Poly-

14

ethylenglykolstearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

5

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

10

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arzneimittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimittelnzubereitungen können in verschiedenen Applikationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

25

Pharmakologisches Beispiel:

Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP
(EC 2.4.2.30)

30 Eine 96well Mikrotiterplatte (Flacon) wird mit Histonen (Type II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden dazu in Carbonat-Puffer (0,05 M NaHCO₃; pH 9,4) zu einer Konzentration von 50 µg/ml gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatten werden über Nacht mit je 100 µl dieser Histon Lösung inkubiert. Anschließend
35 wird die Histon Lösung entfernt und die einzelnen Wells mit 200 µl einer 1%igen BSA (Bovine Serum Albumine) Lösung in Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer (0,05 % Tween10 in PBS) gewaschen. Für die Enzymreaktion werden je Well 50 µl der Enzymreaktions-
40 lösung (5 µl Reaktions-Puffer (1 M Tris-HCl pH 8,0, 100 mM MgCl₂, 10 mM DTT), 0,5 µl PARP (c = 0,22 µg/µl), 4 µl aktivierte DNA (SIGMA D-4522, 1 mg/ml in Wasser), 40,5 µl H₂O) mit 10 µl einer Inhibitorlösung für 10 Minuten vorinkubiert. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 40 µl einer Substratlösung (4 µl Reaktion-
45 Puffer (s.o.), 8 µl NAD-Lösung (100 µM in H₂O), 28 µl H₂O) gestartet. Reaktionszeit ist 20 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer (s.o.)

15

gestoppt. Anschließend folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem spezifischen Anti-Poly-ADP-Ribose Antikörper inkubiert. Als Antikörper wurde ein monoklonaler anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörpern "10H" (Kawamatsu H et al. (1984) 5 Monoclonal antibodies to poly (adenosine diphosphate ribose) recognize different structures. Biochemistry 23, 3771-3777) verwendet. Polyklonale Antikörper können ebenso verwendet werden.

Die Antikörper wurden in einer 1:5000 Verdünnung in Antikörper-Puffer (1 % BSA in PBS; 0,05 % Tween20) eingesetzt. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit dem sekundären Antikörper. Hier wurden für den monoklonalen Antikörper ein anti-Maus-IgG gekoppelt mit Peroxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper 15 ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) jeweils in einer 1:10.000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion unter Verwendung von 100 µl/Well Farbreagenz (SIGMA, TMB-Fertigmix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion 20 wird durch Zugabe von 100 µl 2 M H₂SO₄ gestoppt. Danach wird sofort gemessen (450 nm gegen 620nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Österreich). Der IC₅₀-Wert eines zu messenden Inhibitors liegt bei der Inhibitorkonzentration, wo eine halbmaximale Farbkonzentrationsänderung auftritt.

25

Beispiele

Beispiel 1

30 2-(4(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

a) 9-Nitro 1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on
24 g (0,11 Mol) 2-Chlor-3-nitrobenzoesäuremethylester wurden
35 in 250 ml Dimethylformamid gelöst. Nacheinander gab man 15,4 g (0,11 Mole) Kaliumkarbonat und 22,3 ml (0,33 Mol) Ethylendiamin zu und erwärmte alles für 3 Stunden auf 120°C. Anschließend wurde alles im Vakuum auf das halbe Volumen eingeeengt und der Rückstand auf Wasser gegossen, wonach das
40 Produkt ausfiel. Man erhielt 19,7 g des Produktes.

b) 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on
Zu 19 g (91,7 mMol) des Zwischenprodukt 1a in 500 ml Ethanol gab man 1,7 g 10%iges Palladium/Kohle und hydrierte anschließend mit Wasserstoff. Danach wurde der Ansatz filtriert.
45 Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus Isopropanol/Ether umkristallisiert. Das ausgefallene

16

Kristallinat wurde abgesaugt. Man erhielt 14,4 g des Produktes.

- 5 c) 2-(4(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
2,0 g (11,3 mMol) der Zwischenverbindung 1b und 2,8 mmol
(45,15 ml) konzentrierte Essigsäure wurden in 200 ml Methanol
gelöst und bei Raumtemperatur mit einer Lösung aus 3,0 g
(14,7 mMol) 4(4-Methyl-piperazin-1-yl)benzaldehyd in 50 ml
10 Methanol tropfenweise versetzt. Alles wurde für 1 Stunde bei
Raumtemperatur gerührt. Danach tropfte man 2,9 g (14,7 mMol)
Kupfer-II-azetat, gelöst in 100 ml Wasser, zu und erwärmte
alles für 30 Minuten auf Rückfluß. In dieser Zeit gab man
parallel eine Lösung aus 4,1 g (17 mMol) Natriumsulfid x
15 9 H₂O in 70 ml Wasser und eine Lösung von 17 ml 1 M Salzsäure
in 50 ml Wasser zu. Nach dem Abkühlen wurde der angefallene
Niederschlag abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingeeengt.
Der erhaltene Rückstand wurde zwischen wäßriger Natriumhydro-
genkarbonat-Lösung und Essigester verteilt. Die organische
20 Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingeeengt.
Der Rückstand wurde aus Essigester/Ether kristallisiert. Man
erhielt 2,4 g des Produktes.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,2 (3H), 2,5 (4H), 3,3 (4H), 3,5 (2H),
25 4,4 (2H), 7,1 (2H), 7,3 (1H), 7,7-7,9 (4H) und 8,4 (1H) ppm.
[M⁺ = 361]

Beispiel 2

- 30 2-(4-Nitro-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodi-
azepin-7(4H)-on

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus 9-Amino-1,2,3,4-
tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on und 4-Nitrobenzaldehyd das
35 Produkt.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3,6 (2H), 4,5 (2H), 7, 4 (1H) und
7,9-8,6 (7H) ppm.
[M⁺ = 308]

40

45

Beispiel 3

2-(4-(2-N,N-Diethylamino-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

5

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on und 4(2-N,N-Diethylamino-eth-1-yloxy)benzaldehyd das Produkt.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): $\delta = 1,0$ (6H), 2,6 (4H), 2,8 (1H), 3,5 (2H), 4,1 (2H), 4,5 (2H), 7,1 (2H), 7,4 (1H), 7,7-7,9 (4H) und 8,4 (1H) ppm.
[$\text{M}^+ = 378$]

- 15 Folgende weitere Beispiele wurden analog den obigen Vorschriften hergestellt:

Beispiel 4

- 20 2-(4-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on und

- 25 4(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yloxy)benzaldehyd das Produkt.

- $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): $\delta = 1,3-1,6$ (6H), 2,5 (4H), 2,7 (2H), 3,6 (2H), 4,2 (2H), 4,5 (2H), 7,1 (2H), 7,4 (1H), 7,7-7,9 (4H) und 8,4 (1H) ppm.
30 [$\text{M}^+ = 390$]

Beispiel 5

- 2-(4-(N,N-(2-N,N-Diethylaminoeth-1-yl)-methyldamino)-phenyl)-
35 5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on und 4(N,N-(2-N,N-Diethylaminoeth-1-yl)-methyldamino)benzaldehyd das

- 40 Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): $\delta = 0,9$ (6H), 2,5 (6H), 3,0 (3H), 3,4-3,6 (4H), 4,45 (2H), 6,8 (2H), 7,3 (1H), 7,6-7,9 (4H) und 8,45 (1H) ppm.
[$\text{M}^+ = 391$]

45

Beispiel 6

2-(4(4(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazol[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

5

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on und 4(4(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl)benzaldehyd das Produkt.

10

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1,4 (9H), 3,3 (4H), 3,4-3,6 (6H), 4,45 (2H), 7,1 (2H), 7,3 (1H), 7,7-7,9 (4H) und 8,4 (1H) ppm.
[M⁺ = 447]

15 Beispiel 7

2-(4(4(tert.-Butyloxycarbonyl)-homopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazol[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

20

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on und 4(4(tert.-Butyloxycarbonyl)-homopiperazin-1-yl)benzaldehyd das Produkt.

25

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1,2-1,3 (9H), 1,8-1,9 (2H), 3,2-3,8 (10H), 4,45 (2H), 6,9 (2H), 7,3 (1H), 7,7 (2H), 7,8 (2H) und 8,4 (1H) ppm.
[M⁺ = 461]

30

Beispiel 8

2-(4(Homopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazol[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

35

Das Produkt wurde analog dem Beispiel 9 aus dem Produkt aus Beispiel 7 hergestellt.
[M⁺ = 361]

40 Beispiel 9

2-(4(Piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazol[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on Trihydrochlorid

45 0,5 g des Beispiels 6 wurden bei Raumtemperatur in 30 ml isopropanolischer Chlorwasserstoff-Lösung gegeben und für mehrere Stunden gerührt. Danach wurde alles im Vakuum eingengt und der

19

anfallende Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt das Produkt als Trihydrochlorid.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 3,2-3,8$ (10H), 4,5 (2H), 7,2 (2H),
5 7,5-8,0 (5H), 8,6 (1H) und 9,6 (breit) ppm.
[$\text{M}^+ = 347$]

Beispiel 10

2-(4-Amino-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodi-
10 azepin-7(4H)-on $\times 2$ HCl
[$\text{M}^+ = 280$]

Beispiel 11

2-(Piperidin-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodi-
15 azepin-7(4H)-on \times HCl
[$\text{M}^+ = 271$]

Beispiel 12

2-(1-n-Propyl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk] -
20 [1,4]benzodiazepin-7(4H)-on \times HCl
[$\text{M}^+ = 313$]

Beispiel 13

2-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4] -
25 benzodiazepin-7(4H)-on \times HCl
[$\text{M}^+ = 361$]

Beispiel 14

2-(Pyridin-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
30 7(4H)-on \times HCl
[$\text{M}^+ = 265$]

Beispiel 15

2-(Thien-3-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
35 7(4H)-on \times HCl
[$\text{M}^+ = 270$]

Beispiel 16

2-(Chinolin-3-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
40 7(4H)-on \times HCl
[$\text{M}^+ = 315$]

Beispiel 17

2-(Naphth-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
45 7(4H)-on
[$\text{M}^+ = 313$]

Beispiel 18

2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on × HCl
[M⁺ = 330]

5

Beispiel 19

2-(4-(3-Formyl-pyrrol-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on
[M⁺ = 356]

10

Beispiel 20

2-(4-(3-Trifluoroacetamidomethyl-pyrrol-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on × HCl
[M⁺ = 453]

15

Beispiel 21

2-(4-(4-(Piperidin-1-yl)-piperidin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on × 2 HCl
[M⁺ = 432]

20

Beispiel 22

2-(4-(3-(Piperidin-1-yl-methyl)-pyrrol-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on × HCl
[M⁺ = 427]

25

Beispiel 23

2-(4-(3-Aminomethyl-pyrrol-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on × HCl
[M⁺ = 358]

30

Beispiel 24

2-(3-(2-(*N,N*-Dimethylamino)-eth-1-yl)-4-nitro-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on × HCl
[M⁺ = 380]

35

Beispiel 25

5,6-Dihydroimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on
[M⁺ = 187]

40 Beispiel 26

2-(Pyrazin-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on × HCl
[M⁺ = 266]

45

21

Beispiel 27

2-(2-(tert.-Butyloxycarbonyl-aminomethyl)-thiazol-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺ = 399]

5

Beispiel 28

2-(2-(Aminomethyl)-thiazol-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on × HCl
[M⁺ = 300]

10

Beispiel 29

2-(2-fluoro-4-(pyridin-4-yl)-phenyl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺ = 358]

15

Beispiel 30

2-(1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on × 2 HCl
[M⁺ = 369]

20

Beispiel 31

2-[(Z)-1-(4-Fluorophenyl)-2-(pyridin-3-yl)-ethenyl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺ = 384]

25

Beispiel 32

2-(1-Benzyl-piperidin-3-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺ = 360]

30

Beispiel 33

2-(1-Phenyl-cyclopent-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺ = 331]

35

Beispiel 34

2-(1-Phenyl-cyclohex-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺ = 345]

40

Beispiel 35

6-(4-(Aminomethyl)-cyclohex-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺ = 298]

45

Beispiel 36

2-[(E)-2-(Pyridin-4-yl)-ethenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺ = 290]

5

Beispiel 37

2-[3-Cyanophenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
7(4H)-on
[M⁺-1 = 288]

10

Beispiel 38

2-(2-Phenyl-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 329]

15

Beispiel 39

2-[2-(4-Methylphenyl)-1,3-oxazol-4-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 344]

20

Beispiel 40

2-[1-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 361]

25

Beispiel 41

2-[1-(4-Chlorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 363]

30

Beispiel 42

2-(3-Propyl-5-isoxazolyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 296]

35

Beispiel 43

2-[1-(4-Methoxyphenyl)-1H-pyrrol-3-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 358]

40

Beispiel 44

2-(1,2,5-Trimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 294]

45

23

Beispiel 45

2-(4-Benzoyl-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 370]

5

Beispiel 46

2-{4-Methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-isoxazolyl}-5,6-
dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 412]

10

Beispiel 47

2-(5-Methyl-2-furyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 267]

15

Beispiel 48

2-[1-(2-Chlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5,6-
dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 431]

20

Beispiel 49

2-(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 267]

25

Beispiel 50

2-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 267]

30

Beispiel 51

2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 316]

35

Beispiel 52

2-{6-[(4-Chlorophenyl)thio]imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl}-
5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 451]

40

Beispiel 53

2-[1-(4-Chlorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 363]

45

Beispiel 54

2-[2-(4-Fluorobenzoyl)-1-benzofuran-5-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 425]

5

Beispiel 55

2-(2,5-Dibromo-3-thienyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 427]

10

Beispiel 56

2-(2-Phenyl-1,3-oxazol-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 330]

15

Beispiel 57

2-(6-Methyl-2-pyridinyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 278]

20

Beispiel 58

2-(1,5-Dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-
5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 373]

25

Beispiel 59

2-[1-(Benzylaminocarbonylmethyl)pyrrol-2-yl]-5,6-dihydroimi-
dazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 399]

30

Beispiel 60

2-(1-Phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 329]

35

Beispiel 61

2-[1-(3-Cyano-4-methoxy-pyridin-2-yl)-pyrrol-2-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 384]

40

Beispiel 62

2-{1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 456]

45

Beispiel 63

2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 332]

5

Beispiel 64

2-[4-Bromo-1-(4-chlorobenzyl)-1H-pyrazol-5-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 456]

10

Beispiel 65

2-[1-(4-Methylphenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 342]

15

Beispiel 66

2-(5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 377]

20

Beispiel 67

2-[4-(4-Chlorobenzoyl)-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 404]

25

Beispiel 68

2-[4-(Diethylamino)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 334]

30

Beispiel 69

2-(4-Methoxy-1-naphthyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 343]

35

Beispiel 70

2-(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 321]

40

Beispiel 71

2-[3-(4-Chlorophenoxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 389]

45

Beispiel 72

2-[4-(Methylthio)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 309]

5

Beispiel 73

2-[4-(Acetyloxy)-phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 321]

10

Beispiel 74

2-[2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 399]

15

Beispiel 75

2-(2,3-Dimethoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 323]

20

Beispiel 76

2-(2-Methylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 277]

25

Beispiel 77

2-[4-(Benzoyloxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 369]

30

Beispiel 78

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 315]

35

Beispiel 79

2-(2-Ethoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 307]

40

Beispiel 80

2-(4-Isopropylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 305]

45

Beispiel 81

2-(6-Nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 352]

5

Beispiel 82

2-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 321]

10

Beispiel 83

2-[4-(Dimethylamino)-1-naphthyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 355]

15

Beispiel 84

2-[4-(Difluoromethoxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 329]

20

Beispiel 85

2-(3,7-Dichloro-8-quinolinyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 383]

25

Beispiel 86

2-[4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 365]

30

Beispiel 87

2-(1-tert-Butyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 309]

35

Beispiel 88

2-(4-Chloro-5-nitro-1-benzothien-2-yl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 398]

40

Beispiel 89

2-[1-(4-Phthalimido-butan-1-yl)-indol-3-yl]-5,6-dihydroimi-
dazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 503]

45

Beispiel 90

2-(3-Isobutyl-5-isoxazolyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 310]

5

Beispiel 91

2-[1-(4-Methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-
5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 427]

10

Beispiel 92

2-[2-(Dimethylamino)-1,3-thiazol-5-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 313]

15

Beispiel 93

2-[3-(4-tert-Butylphenyl)-5-isoxazolyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 386]

20

Beispiel 94

2-[1-(4-Chlorophenyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 391]

25

Beispiel 95

2-(3-Chlorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 297]

30

Beispiel 96

2-(3-Fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 281]

35

Beispiel 97

2-(3-Phthalimido-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 408]

40

Beispiel 98

2-[4-[3-Chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]phenyl]-5,6-
dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 442]

45

Beispiel 99

2-[5-(6-Methylnicotinamido)-2-chlor-phenyl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 431]

5

Beispiel 100

2-(4-tert-Butoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 335]

10

Beispiel 101

4-(7-Oxo-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
2-yl)benzonitril
[M⁺-1 = 288]

15

Beispiel 102

2-[3-(Trifluoromethoxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 347]

20

Beispiel 103

2-[3-(3,5-Dichlorophenoxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 423]

25

Beispiel 104

2-(3-Bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 402]

30

Beispiel 105

2-[5-(Allyloxy)-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 337]

35

Beispiel 106

2-{2-[3-(Trifluoromethyl)anilino]phenyl}-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 422]

40

Beispiel 107

2-[2-(2-Phenylethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 367]

45

Beispiel 108

2-(3-Benzoylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 367]

5

Beispiel 109

2-(4-Acetamido-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 320]

10

Beispiel 110

2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 307]

15

Beispiel 111

2-(5-Aminosulfonyl-2,4-dichlor-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 411]

20

Beispiel 112

2-(2-Benzoyloxymethyl-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 397]

25

Beispiel 113

2-(2-N,N-Diethylaminocarbonyl-3,6-difluor-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 398]

30

Beispiel 114

2-(2-(N-2,2,2-Trifluoracetamido)phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 374]

35

Beispiel 115

2-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 331]

40

Beispiel 116

2-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 349]

45

Beispiel 117

2-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 327]

5

Beispiel 118

2-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 360]

10

Beispiel 119

2-(2,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 356]

15

Beispiel 120

2-[4-(2,4-Dichlorobenzoyl)-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 439]

20

Beispiel 121

2-[1-(2-Fluorophenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 346]

25

Beispiel 122

2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 323]

30

Beispiel 123

2-(4-Bromo-2-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 360]

35

Beispiel 124

2-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 315]

40

Beispiel 125

2-[2-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-one
[M⁺-1 = 399]

45

Beispiel 126

2-(2,4-Diethoxy-3-methylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-one
[M⁺-1 = 365]

5

Beispiel 127

2-(5-Bromo-2,4-dimethoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-one
[M⁺-1 = 402]

10

Beispiel 128

2-[4-(Dimethylamino)-2-methoxyphenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-one
[M⁺-1 = 336]

15

Beispiel 129

2-[2-Chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 366]

20

Beispiel 130

2-(3,5-Dimethylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 291]

25

Beispiel 131

2-[4-Fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 349]

30

Beispiel 132

2-(5-Bromo-2-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 360]

35

Beispiel 133

2-[4-(1-Pyrrolidiny)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 332]

40

Beispiel 134

2-(4-Isopropoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 321]

45

Beispiel 135

2-(3,5-Dibromophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 421]

5

Beispiel 136

2-[4-(Benzyloxy)-2-methoxyphenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 399]

10

Beispiel 137

2-[3-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 349]

15

Beispiel 138

2-[5-(4-Nitrophenyl)-2-furyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 374]

20

Beispiel 139

2-(3-Acetyloxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 321]

25

Beispiel 140

2-[2-(tert-Butylthio)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 351]

30

Beispiel 141

2-[2-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 349]

35

Beispiel 142

2-(3,4-Dimethylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 291]

40

Beispiel 143

2-[4-(Ethylthio)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 323]

45

Beispiel 144

2-{4-[(Trifluoromethyl)thio]phenyl}-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 363]

5

Beispiel 145

2-{2-[(4-Chlorophenyl)thio]phenyl}-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 406]

10

Beispiel 146

2-(4-Chloro-3-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 316]

15

Beispiel 147

2-(2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-thiazol-5-yl)-5,6-dihy-
droimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 425]

20

Beispiel 148

2-{1,3-Dimethyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]-1H-pyrazol-4-yl}-
5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 441]

25

Beispiel 149

2-{1-Methyl-3-(trifluoromethyl)-5-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]-
1H-pyrazol-4-yl}-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiaze-
pin-7(4H)-on

30 [M⁺-1 = 495]

Beispiel 150

2-[2-(4-Benzyl-1-piperazinyl)-1,3-thiazol-5-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

35 [M⁺-1 = 444]

Beispiel 151

2-(5-Isopropyl-2-methylcyclohexyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

40 [M⁺-1 = 325]

Beispiel 152

2-(6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-yl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

45 [M⁺-1 = 309]

Beispiel 153

2-[5-(3-Nitrophenyl)-2-furyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 374]

5

Beispiel 154

2-(2,5-Dimethoxytetrahydro-3-furanyl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 317]

10

Beispiel 155

2-(2-Thienyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
7(4H)-on
[M⁺-1 = 269]

15

Beispiel 156

2-(1,3-Thiazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 270]

20

Beispiel 157

2-(4-Methoxycyclohexyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 299]

25

Beispiel 158

2-(3,5-Dimethoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 381]

30

Beispiel 159

2-{5-[1-Methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2-thienyl}-
5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 417]

35

Beispiel 160

2-(2-Fluoro-5-methoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 311]

40

Beispiel 161

2-(4-Butylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
7(4H)-on
[M⁺-1 = 319]

45

Beispiel 162

2-[2-(Trifluoromethoxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 347]

5

Beispiel 163

2-(4-Chinoliny1)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 314]

10

Beispiel 164

2-(2-Chinoliny1)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 314]

15

Beispiel 165

2-(2-Chloro-3-chinoliny1)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 348]

20

Beispiel 166

2-[4-(1H-Pyrrol-1-yl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 328]

25

Beispiel 167

2-(1H-Indol-6-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 302]

30

Beispiel 168

2-[4-(1,1-Dioxo-1,2-thiazinan-2-yl)-phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 396]

35

Beispiel 169

2-(1,3-Benzothiazol-6-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 320]

40

Beispiel 170

2-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 305]

45

Beispiel 171

2-(4-(2-(2-Furylmethylthio)acetamido)-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 432]

5

Beispiel 172

2-([5-(2-Fluorobenzoyl)-2-thienyl]methyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 405]

10

Beispiel 173

2-(2-(2-Acetamido-pyridin-5-yl-thio)-pyridin-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 430]

15

Beispiel 174

2-(4-(N-(3,4-Dioxo-2-ethoxy-1-cyclobuten-1-yl)amino)phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 402]

20

Beispiel 175

2-[(2-Chinoxalinyllthio)methyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 361]

25

Beispiel 176

2-[4-(Methylamino)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 292]

30

Beispiel 177

2-(5-(4-Aminosulfonyl-phenyl)-furan-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 408]

35

Beispiel 178

2-{2,5-Dimethyl-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl}-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 424]

40

Beispiel 179

2-{1-[(2,4-Difluorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrol-2-yl}-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 428]

45

Beispiel 180

2-{1-[2,6-Dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl}-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

5 [M⁺-1 = 493]

Beispiel 181

2-[5-(Phenylethynyl)-2-thienyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

10 [M⁺-1 = 369]

Beispiel 182

2-{5-[2-(Trifluoromethoxy)phenyl]-2-furyl}-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

15 [M⁺-1 = 413]

Beispiel 183

2-(5-(2-Methoxycarbonyl-thiophen-3-yl)-furan-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

20 [M⁺-1 = 393]

Beispiel 184

2-(2,5-Dimethylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

25 [M⁺-1 = 291]

Beispiel 185

2-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

30 [M⁺-1 = 321]

Beispiel 186

2-(4-Methylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

35 [M⁺-1 = 277]

Beispiel 187

2-(3,4-Difluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

40 [M⁺-1 = 299]

Beispiel 188

2-(4-Fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

45 [M⁺-1 = 281]

Beispiel 189

2-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 315]

5

Beispiel 190

2-(3-Bromo-4-methoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 372]

10

Beispiel 191

2-[4-(Trifluoromethoxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 374]

15

Beispiel 192

2-(2,5-Difluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 299]

20

Beispiel 193

2-[4-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 379]

25

Beispiel 194

2-[4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 349]

30

Beispiel 195

2-(4-Cyano-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiaze-
pin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 288]

35

Beispiel 196

2-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 360]

40

Beispiel 197

2-(4-tert-Butyl-2-methylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 333]

45

Beispiel 198

2-[4-(1-Methoxy-1-methylethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 335]

5

Beispiel 199

2-(4-Bromophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
7(4H)-on
[M⁺-1 = 342]

10

Beispiel 200

2-[4-(3,4-Dichlorophenoxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 424]

15

Beispiel 201

2-[4-(2-Propynyloxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 317]

20

Beispiel 202

2-{4-[Chloro(difluoro)methyl]phenyl}-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 347]

25

Beispiel 203

2-(4-Benzoylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 367]

30

Beispiel 204

2-(4-Ethylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 291]

35

Beispiel 205

2-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 293]

40

Beispiel 206

2-[4-(2,6-Difluorobenzoyl)-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 406]

45

Beispiel 207

2-[4-(3-Chlorobenzoyl)-1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on
[M⁺-1 = 404]

5

Beispiel 208

2-(2-Ethoxy-1-naphthyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzo-
diazepin-7(4*H*)-on
[M⁺-1 = 357]

10

Beispiel 209

2-[2-(Benzyloxy)-4,5-dimethoxyphenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on
[M⁺-1 = 429]

15

Beispiel 210

2-{4-[(2-Chloroethyl)(ethyl)amino]-2-methylphenyl}-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on
[M⁺-1 = 382]

20

Beispiel 211

2-(4,5-Dimethoxy-2-methylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*]-
[1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on
[M⁺-1 = 337]

25

Beispiel 212

2-(7-Methyl-2-naphthyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*][1,4]benzo-
diazepin-7(4*H*)-on
[M⁺-1 = 327]

30

Beispiel 213

2-(2,4-Dimethoxy-5-methylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*]-
[1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on
[M⁺-1 = 337]

35

Beispiel 214

2-(3-Benzoyl-2,4-dichlorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*]-
[1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on
[M⁺-1 = 436]

40

Beispiel 215

2-(6-Chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*]-
[1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on
[M⁺-1 = 341]

45

Beispiel 216

2-[4-(Benzyloxy)-3,5-dimethoxyphenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 429]

5

Beispiel 217

2-(3,4-Diethoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 351]

10

Beispiel 218

2-(2-((Pyridin-2-yl)-aminocarbonyl)-eth-1-yl)-5,6-dihydroimi-
dazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 335]

15

Beispiel 219

2-(3-((Pyridin-2-yl)-aminocarbonyl)-prop-1-yl)-5,6-dihydroimi-
dazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 349]

20

Beispiel 220

2-((1,3-Dimethyl-3,7-dihydro-2,6-dioxo-1H-purin-8-yl)methyl-
5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 379]

25

Beispiel 221

2-(2-((Thiazol-2-yl)-aminocarbonyl)-eth-1-yl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2-yl)-7(4H)-on
[M⁺-1 = 341]

30

Beispiel 222

2-{2-[(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]phenyl}-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 372]

35

Beispiel 223

2-(2-(4-Chlorphenyl)methylthio-3-cyano-pyridin-6-yl)-5,6-di-
hydroimidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 445]

40

Beispiel 224

2-(4-tert-Butylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 319]

45

Beispiel 225

2-{2,5-Dimethyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl}-
5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 424]

5

Beispiel 226

2-(5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 377]

10

Beispiel 227

2-[2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 399]

15

Beispiel 228

2-[4-(4-tert-Butyl-1,3-thiazol-2-yl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 402]

20

Beispiel 229

2-(3-Cyano-4-N,N-dimethylamino-2-fluor-phenyl)-5,6-dihydroimi-
dazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 349]

25

Beispiel 230

2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 343]

30

Beispiel 231

2-(4-Isobutylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 319]

35

Beispiel 232

2-(3-Bromo-4-methoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 372]

40

45

44

Folgende erfindungsgemäße Verbindungen können analog den oben beschriebenen Methoden hergestellt werden:

1. 2-(4(4-n-Propyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-
5 imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
2. 2-(4(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 10 3. 2-(4(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
4. 2-(4(4-n-Butyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 15 5. 2-(4(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
6. 2-(4-(2-N,N-Dimethylamino-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-
20 imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
7. 2-(4-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 25 8. 2-(4-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
9. 2-(4-(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-
5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 30 10. 2-(4-(2-(4-Propyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-
dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
11. 2-(4-(2-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-
35 dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
12. 2-(4-(2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-
dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 40 13. 2-(4-(2-(4-Acetamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-
5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
14. 2-(4-(2-(4-Benzamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-
5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

45

15. 2-(4(4-Methylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 5 16. 2-(4(4-Benzylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
17. 2-(4-(4-n-Butyl-homopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 10 18. 2-(4(4-Ethylhomo-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
19. 2-(4-Methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
- 15 20. 2-(4-Chlor-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
21. 2-(4-Amino-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
- 20 22. 2-(4-Isopropyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
23. 2-(3-Chlor-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
- 25 24. 2-(3-Methyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
- 30 25. 2-(3-Phenyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
26. 2-(3-Isopropyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
- 35 27. 2-(3-Flour-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
- 40 28. 2-Piperidin-4-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
29. 2-(1-Ethyl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

46

30. 2-(1-n-Propyl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 5 31. 2-(1-Isopropyl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
32. 2-Pyridin-4-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
- 10 33. 2-Pyridin-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
34. 2-Thien-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
- 15 35. 2-Indol-5-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
36. 2-Indol-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
20 diazepin-7(4H)-on
37. 2-Chinolin-3-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
- 25 38. 2-Isochinolin-3-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
39. 2-Chinoxalin-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
- 30 40. 2-Naphth-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
41. 2-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-
35 imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
42. 2-(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 40 43. 2-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
44. 2-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

47

45. 2-(3 (N,N-Dimethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 5 46. 2-(3 (N,N-Diethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
47. 2-(3-Piperidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 10 48. 2-(3-Pyrrolidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
49. 2-Cyclohexyl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 15 50. 2-(cis-4-Amino-cyclohex-1-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
51. 2-(4-Methoxy-cyclohex-1-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 20 52. 2-Phenyl-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
53. 2-(3-Amino-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 25 54. 2-(4-N,N-Dimethylaminomethyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 30 55. 2-(4-(2-N,N-Dimethylaminoeth-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
56. 2-(4-Hydroxy-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 35 57. 2-(4-Pyrrolidinmethyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 40 58. 2-(2-Methylthio-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
59. 2-(4-Carboxy-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

48

60. 2-(3,5-Bis-(Trifluoromethyl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-
[5,4,1-jk] [1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

5 61. 2-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk] [1,4] -
benzodiazepin-7(4H)-on

62. 2-(3-(Morpholin-4-yl-methyl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-
[5,4,1-jk] [1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

10

15

20

25

30

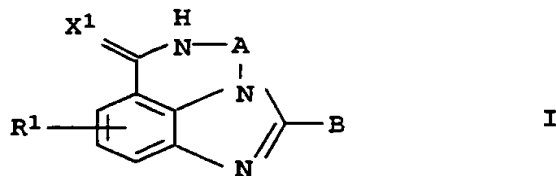
35

40

45

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



10 worin

A eine Kette C₁-C₃, wobei jedes Kohlenstoff-Atom noch einen oder zwei der folgenden Substituenten tragen kann:
 15 C₁-C₄-Alkyl, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl oder ein C-Atom auch eine =O-Gruppe tragen kann und

20 X¹ S, O und NH sein kann und

R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³
 25 Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R⁴ und maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch eine oder zwei =O-Gruppen tragen können, oder einen Rest L_v-Y-M_w bedeutet, worin

40 L eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffkette von 1 bis 8 C-Atomen sein kann, wobei jedes Kohlenstoffatom mit einem oder zwei Resten R⁴ und maximal zwei unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sein kann, und

45

50

M unabhängig von L die gleiche Bedeutung wie L besitzt, und

5 Y eine Bindung bedeutet oder S, O oder NR^3 sein kann, wobei R^3 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl-Phenyl}$, Phenyl, und

v 0 und 1 bedeuten kann und

10 w 0 und 1 sein kann, und

wenn Y eine Bindung bedeutet R^4 und R^5 nicht gleichzeitig Wasserstoff sind, und

15 wenn B $\text{L}_v\text{-Y-M}_w$ bedeutet R^1 nicht Chlor oder NO_2 bedeutet und

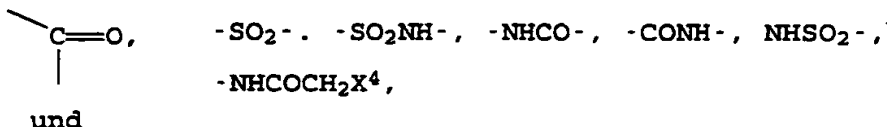
R^4 Wasserstoff und $-(\text{D})_p-(\text{E})_s-(\text{F}^1)_q-\text{G}^1-(\text{F}^2)_r-(\text{G}^2)-\text{G}^3$ bedeutet, wobei

20

D S, NR^{43} und O

E Phenyl,

25



X^4 S, O oder NH bedeuten kann, und

30

F^1 eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffkette von 1 bis 8 C-Atome sein kann und

35

F^2 unabhängig von F^1 die gleiche Bedeutung wie F^1 besitzt,

40

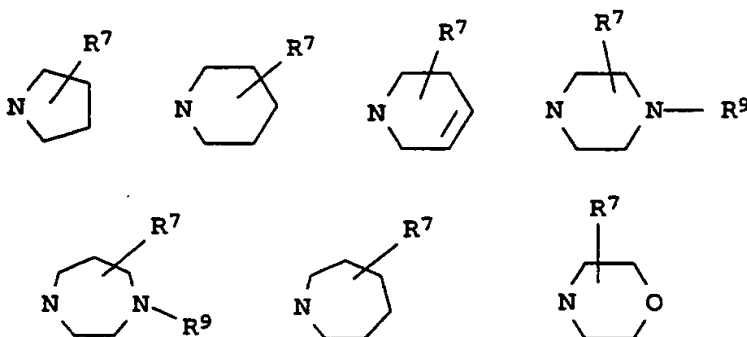
G^1 eine Bindung bedeutet oder einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff-

45

51

bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, und

G² NR⁴¹R⁴² und



oder eine Bindung bedeutet und

G³ einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, oder Wasserstoff bedeutet, und

p 0 und 1 bedeuten kann und

s 0 und 1 und

q 0 und 1 sein kann und

r 0 und 1 sein kann und

R⁴¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, wobei jedes Kohlenstoffatom noch bis zu zwei Reste R⁶ tragen kann, Phenyl, der noch maximal zwei Reste R⁶ tragen kann, und (CH₂)_t-K und

R⁴² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -CO-R⁸, CO₂-R⁸, SO₂NH₂, SO₂-R⁸, -(C=NH)-R⁸ und -(C=NH)-NHR⁸ und

R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und

t 1, 2, 3, 4 und

5 K NR¹¹R¹², NR¹¹-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und

10 R⁵ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, C₁-C₄-Alkyl-CO-NH-R¹³, COR⁸, C₀-C₄-Alkyl-O-CO-R¹³, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, und verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, S-C₁-C₄-Alkyl, wobei jeder C-Atom der Alkylketten bis zu zwei Reste R⁶ tragen kann
15 und die Alkylketten auch ungesättigt sein können, und

20 R⁶ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl

25 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und ein Amin NR¹¹R¹² oder ein zyklisches gesättigtes Amin mit 3 bis 7 Gliedern, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und

30 wobei die Reste R¹¹, R¹² und R¹³ in K, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung annehmen können wie R¹, und

R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

35 R⁸ C₁-C₆-Alkyl, CF₃, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und

40 R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

45 R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-Phenyl, COR⁸ und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein können, und

53

R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, sein kann,

5 sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, wobei

10 A eine C₂-Kette ist, die substituiert sein kann, und

X¹ O darstellt und

R¹ Wasserstoff ist.

15 3. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 oder 2, worin

20 B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefel-
25 atomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R⁴ und maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch eine oder zwei =O-Gruppen tragen können,

30 bedeutet.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 3, wobei

35 B Phenyl, Cyclohexyl, Piperidin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrazol, Thiophen, Furan, Oxazol, Naphthalin, Piperazin, Chinolin, Pyrazin, die noch mit einem R⁴ oder maximal 2 R⁵ substituiert sein können, bedeutet.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 4, wobei

40 R⁴ Wasserstoff oder D_{0,1}-F¹_{0,1}-G²-G³ mit G³ gleich Wasserstoff bedeutet und

45 D O und NR⁴³, wobei R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₃-Alkyl und

F¹ C₂-C₄-Alkyl, bedeutet.

54

6. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 oder 2, worin B L_v-Y-M_w bedeutet, wobei

v 0 ist, und

w 1 ist, und

Y eine Bindung bedeutet, und

M eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette von 2 bis 8 C-Atomen sein kann, die mindestens eine Doppelbindung enthält, wobei jedes Kohlenstoffatom mit einem oder zwei Resten R^4 und maximal zwei unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sein kann, und

R^1 Wasserstoff ist und

R^4 $D_{0,1}-F^1_{0,1}-G^1-G^2-G^3$ bedeutet mit G^3 gleich Wasserstoff, und

D O und NR^{43} , wobei R^{43} Wasserstoff und C_1-C_3 -Alkyl und

F^1 C_2-C_4 -Alkyl bedeutet.

7. Arzneimittel enthaltend neben üblichen Träger und Hilfsstoffen Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6.

8. Verwendung von Verbindungen, der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder nach der Formel I wobei R^1 , X^1 und A die gleiche Bedeutung wie oben hat, und B Wasserstoff und eine Alkylkette C_1-C_6 darstellen kann zur Herstellung von Arzneimitteln mit PARP-inhibierender Wirkung.

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.

10. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.

11. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.

55

12. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit, der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.
- 5 13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.
- 10 14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lobe, und komplex-partiellen Anfällen.
- 15 15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Schädigungen, die durch medikamentöse Therapie verursacht werden, wie zum Beispiel
- 20 während der Cyclosporin-Therapie, und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.
16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen
- 25 des Herzens nach cardialen Ischämien.
17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikro-
- 30 infarkten wie zum Beispiel während und nach Herzklappen-ersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen.
18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien wie
- 35 zum Beispiel bei PTCA und Bypass-Operationen oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.
19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten
- 40 Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.
20. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und
- 45 deren Metastasierung.

56

21. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis, des Multiorganversagens wie zum Beispiel während des septischen Schocks und des "acute respiratory distress-syndroms".

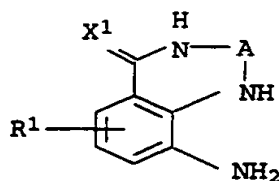
5

22. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis.

10

23. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

15 24. Verbindungen der Formel III



III

20

worin

25 A eine Kette C₁-C₃, wobei jedes Kohlenstoff-Atom noch einen oder zwei der folgenden Substituenten tragen kann:
C₁-C₄-Alkyl, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl oder ein C-Atom auch eine =O-Gruppe tragen kann
und

30

X¹ und R¹ die in den vorherigen Ansprüchen genannten Bedeutungen haben,

wobei die Verbindungen

35 9-Amino-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on,

9-Amino-3-methyl-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion,

6,8-Diamino-2,4-(1H,3H)-chinazolindion,

8-Amino-2,4-(1H,3H)-chinazolindion

40

ausgenommen sind,

sowie ihre Salze.

45

57

25. Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III sowie deren Salze, wobei 2-Halogeno-3-nitro-benzoesäureester mit einem geeigneten Diamin in einem polaren Lösungsmittel in Gegenwart einer Base umgesetzt werden und anschließend die Nitrogruppe mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Katalysators hydriert wird.
26. Verwendung von Verbindungen der Formel III in der Synthese von PARP-Inhibitoren.

10

15

20

25

30

35

40

45

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
5. April 2001 (05.04.2001)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/23386 A3

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 487/06**.
A61K 31/5517, 31/519, A61P 25/00, 35/00, C07D 243/14
// (C07D 487/06, 243:00, 235:00) (C07D 487/06, 239:00,
235:00) (C07D 487/06, 245:00, 235:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/09023

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. September 2000 (15.09.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 46 289.5 28. September 1999 (28.09.1999) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE];
67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LUBISCH, Wilfried**
[DE/DE]; Häusserstr. 15, 69115 Heidelberg (DE). **KOCK,**
Michael [DE/DE]; Am Leutbusch 12, 67105 Schiffer-
stadt (DE). **HÖGER, Thomas** [DE/DE]; Rathenaustr.
12, 68535 Edingen-Neckarhausen (DE). **GRANDEL,**
Roland [DE/DE]; Birkenweg 49, 69221 Dossenheim
(DE). **MÜLLER, Reinhold** [DE/DE]; Ostring 66A,
67105 Schifferstadt (DE). **SCHULT, Sabine** [DE/DE];
Dr.-Eduard-Orth-Str. 13, 67346 Speyer (DE).

(74) Anwälte: **GOLDBACH, K.** usw.; Maximilianstrasse 58,
D-80538 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

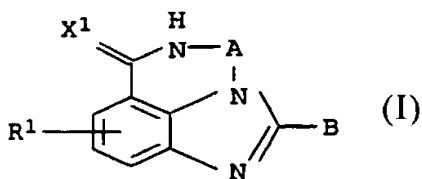
— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 10. Mai 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: BENZODIAZEPIN DERIVATIVES, THE PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: BENZODIAZEPIN-DERIVATE, DEREN HERSTELLUNG UND ANWENDUNG



(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I) as well as to the tautomeric forms thereof, possible enantiomeric and diastereomeric forms and the prodrugs thereof, the production and use thereof, whereby the values have the meaning as given in the description.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I) sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs, deren Herstellung und Verwendung, wobei die Werte die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen.

WO 01/23386 A3

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

CT/EP 00/09023

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/06 A61K31/5517 A61K31/519 A61P25/00 A61P35/00
C07D243/14 //(C07D487/06,243:00,235:00),(C07D487/06,239:00,
235:00),(C07D487/06,245:00,235:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GENESTE, P. ET AL: "Studies on the imidazo'4,5,1-jk!'1,4!benzodiazepine and imidazo'1,5,4-ef!'1,5!benzodiazepine series" EUR. J. MED. CHEM. - CHIM. THER. (1978), 13(1), 53-9, XP002169307 Tabelle 3, 2a-2e	1
A	WO 97 04771 A (CALVERT ALAN HILARY ;UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 13 February 1997 (1997-02-13) claims 1,31	1,7
X	EP 0 384 522 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 29 August 1990 (1990-08-29) Page 17 (52-53), Page 20 (32-33) page 1	24

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 2001

Date of mailing of the international search report

26/06/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Alfaro Faus, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/09023

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	<p>WO 01 16136 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., USA; CANCER RESEARCH CAMPAIGN TECHNOLOGY) 8 March 2001 (2001-03-08) claims 1-19</p> <p>-----</p>	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/09023

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9704771 A	13-02-1997	AP 866 A	17-08-2000
		AU 714873 B	13-01-2000
		AU 6624096 A	26-02-1997
		BR 9610051 A	21-12-1999
		CA 2225465 A	13-02-1997
		CN 1195985 A	14-10-1998
		CZ 9800303 A	17-06-1998
		EA 980184 A	29-10-1998
		EP 0841924 A	20-05-1998
		HU 9901092 A	28-07-1999
		JP 11510154 T	07-09-1999
		NO 980414 A	02-04-1998
		PL 324869 A	22-06-1998
		SK 13598 A	03-06-1998
		TR 9800127 T	21-04-1998
		US 6100283 A	08-08-2000
EP 0384522 A	29-08-1990	AT 84534 T	15-01-1993
		AU 617926 B	05-12-1991
		AU 5003890 A	30-08-1990
		CA 2010639 A	23-08-1990
		CN 1045105 A, B	05-09-1990
		CY 1868 A	05-04-1996
		DD 293119 A	22-08-1991
		DE 69000743 D	25-02-1993
		DE 69000743 T	13-05-1993
		DK 384522 T	19-04-1993
		EG 19674 A	30-06-1996
		ES 2046671 T	01-02-1994
		FI 92830 B	30-09-1994
		GR 3006855 T	30-06-1993
		HK 114995 A	21-07-1995
		HR 930480 A	29-02-1996
		HU 54158 A	28-01-1991
		HU 204831 B	28-02-1992
		HU 60742 A	28-10-1992
		HU 9500504 A	30-10-1995
		IE 63155 B	22-03-1995
		IL 93136 A	24-01-1995
		JP 2270876 A	05-11-1990
		JP 2588624 B	05-03-1997
		LV 5782 A	20-12-1996
		NO 173503 C	22-12-1993
		NZ 232548 A	26-03-1991
		OA 9196 A	30-06-1992
		PH 27113 A	16-03-1993
		PT 93227 A, B	31-08-1990
		SG 118594 G	25-11-1994
		US 5371079 A	06-12-1994
		US 6201119 B	13-03-2001
		ZA 9001366 A	30-10-1991
		CS 9000854 A	19-02-1992
		HU 207322 B	29-03-1993
		RU 2024523 C	15-12-1994
		AP 139 A	15-10-1991
		US 5270464 A	14-12-1993
WO 0116136 36 A		NONE	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

ernationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09023

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D487/06 A61K31/5517 A61K31/519 A61P25/00 A61P35/00
C07D243/14 //(C07D487/06,243:00,235:00),(C07D487/06,239:00,
235:00),(C07D487/06,245:00,235:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GENESTE, P. ET AL: "Studies on the imidazo'4,5,1-jk!'1,4!benzodiazepine and imidazo'1,5,4-ef!'1,5!benzodiazepine series" EUR. J. MED. CHEM. - CHIM. THER. (1978), 13(1), 53-9, XP002169307 Tabelle 3, 2a-2e	1
A	WO 97 04771 A (CALVERT ALAN HILARY ;UNIV NEWCASTLE VENTURES LTD (GB); CURTIN NICO) 13. Februar 1997 (1997-02-13) Ansprüche 1,31	1,7
X	EP 0 384 522 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 29. August 1990 (1990-08-29) Seite 17 (52-53), Seite 20 (32-33) Seite 1	24
	--- -/-	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

20. Juni 2001

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/06/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Alfaro Faus, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09023

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	<p>WO 01 16136 A (AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., USA; CANCER RESEARCH CAMPAIGN TECHNOLOGY) 8. März 2001 (2001-03-08) Ansprüche 1-19 -----</p>	1-23

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/09023

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9704771 A	13-02-1997	AP 866 A AU 714873 B AU 6624096 A BR 9610051 A CA 2225465 A CN 1195985 A CZ 9800303 A EA 980184 A EP 0841924 A HU 9901092 A JP 11510154 T NO 980414 A PL 324869 A SK 13598 A TR 9800127 T US 6100283 A	17-08-2000 13-01-2000 26-02-1997 21-12-1999 13-02-1997 14-10-1998 17-06-1998 29-10-1998 20-05-1998 28-07-1999 07-09-1999 02-04-1998 22-06-1998 03-06-1998 21-04-1998 08-08-2000
EP 0384522 A	29-08-1990	AT 84534 T AU 617926 B AU 5003890 A CA 2010639 A CN 1045105 A, B CY 1868 A DD 293119 A DE 69000743 D DE 69000743 T DK 384522 T EG 19674 A ES 2046671 T FI 92830 B GR 3006855 T HK 114995 A HR 930480 A HU 54158 A HU 204831 B HU 60742 A HU 9500504 A IE 63155 B IL 93136 A JP 2270876 A JP 2588624 B LV 5782 A NO 173503 C NZ 232548 A OA 9196 A PH 27113 A PT 93227 A, B SG 118594 G US 5371079 A US 6201119 B ZA 9001366 A CS 9000854 A HU 207322 B RU 2024523 C AP 139 A US 5270464 A	15-01-1993 05-12-1991 30-08-1990 23-08-1990 05-09-1990 05-04-1996 22-08-1991 25-02-1993 13-05-1993 19-04-1993 30-06-1996 01-02-1994 30-09-1994 30-06-1993 21-07-1995 29-02-1996 28-01-1991 28-02-1992 28-10-1992 30-10-1995 22-03-1995 24-01-1995 05-11-1990 05-03-1997 20-12-1996 22-12-1993 26-03-1991 30-06-1992 16-03-1993 31-08-1990 25-11-1994 06-12-1994 13-03-2001 30-10-1991 19-02-1992 29-03-1993 15-12-1994 15-10-1991 14-12-1993
WO 0116136 36 A		KEINE	

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Rec'd PCT/PTO 19 MAR 2002

Benzodiazepin-Derivate, deren Herstellung und Anwendung

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Benzodiazepin-Derivate, ihre Herstellung und die Verwendung als Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) zur Herstellung von Arzneimitteln.

10

Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) stellt ein regulatorisches Enzym dar, das in Zellkernen gefunden wird (K. Ikai et al., J. Histochem. Cytochem. 1983, 31, 1261-1264). Man nimmt an, daß PARP eine

15 Rolle bei der Reparatur von DNA-Brüchen spielt (M.S. Satoh et al., Nature 1992, 356, 356-358). Schädigungen oder Brüche der DNA-Stränge aktivieren das Enzym PARP, das, wenn es aktiviert ist, die Übertragung von ADP-Ribose aus NAD katalysiert (S. Shaw, Adv. Radiat. Biol., 1984, 11, 1-69). Dabei wird Nikotinamid aus
20 NAD freigesetzt. Nikotinamid wird unter Verbrauch des Energieträgers ATP von anderen Enzymen wieder in NAD umgewandelt. Eine Überaktivierung von PARP hätte dementsprechend einen unphysiologisch hohen Verbrauch von ATP zur Folge und dies führt im Extremfall zu Zellschädigungen und Zelltod.

25

Es ist bekannt, daß Radikale wie Superoxid-Anion, NO und Wasserstoffperoxid in Zellen zu DNA-Schädigungen führen können und damit PARP aktivieren. Die Bildung von großen Mengen an Radikalen wird bei einer Reihe von pathophysiologischen Zuständen beobachtet

30 und man geht davon aus, daß diese Anhäufung von Radikalen zu den beobachteten Zell- bzw Organschäden führt oder beiträgt. Dazu zählt zum Beispiel ischämische Zustände von Organen wie im Schlaganfall, Herzinfarkt (C. Thiernemann et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1997, 94, 679-683) oder Ischämie der Nieren, aber

35 auch Reperfusionsschäden wie sie zum Beispiel nach der Lyse von Herzinfarkt auftreten (s. oben: C. Thiernemann et al.). Die Hemmung von dem Enzym PARP könnte demzufolge ein Mittel sein, um diese Schäden zum mindestens zum Teil zu verhindern oder abzumildern. PARP-Inhibitoren könnten somit ein neues Therapieprinzip
40 zur Behandlung von eine Reihe von Krankheiten darstellen.

Das Enzym PARP beeinflusst die Reparatur von DNA-Schäden und könnte somit auch in der Therapie von Krebs-Erkrankungen eine Rolle spielen, da in Kombination mit cytostatisch wirksamen
45 Stoffen ein höheres Wirkpotential gegenüber Tumorgewebe beobachtet wurde (G. Chen et al. Cancer Chemo. Pharmacol. 1988, 22, 303).

2

Nicht limitierende Beispiele für Tumoren sind Leukämie, Glioblastome, Lymphome, Melanome, Mamma- und Zervikalkarzinome.

Zudem wurde gefunden, daß PARP-Inhibitoren immunsuppressive Wirkung zeigen können (D. Weltin et al. *Int. J. Immunopharmacol.* 1995, 17, 265-271).

Es wurde ebenfalls entdeckt, daß PARP bei immunologischen Erkrankungen bzw. Krankheiten, in denen das Immunsystem eine wichtige Rolle spielt, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis und septischer Schock, involviert ist, und daß PARP-Inhibitoren einen günstigen Effekt auf den Krankheitsverlauf zeigen können (H. Kröger et al. *Inflammation* 1996, 20, 203-215; W. Ehrlich et al. *Rheumatol. Int.* 1995, 15, 171-172; C. Szabo et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1998, 95, 3867-3872; S. Cuzzocrea et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 342, 67-76).

Unter PARP im Sinne dieser Erfindung werden auch Isoenzyme des oben beschriebenen PARP-Enzyms verstanden.

Weiterhin zeigte der PARP-Inhibitor 3-Aminobenzamid protektive Effekte in einem Model für den Kreislaufschock (S. Cuzzocrea et al., *Br. J. Pharmacol.* 1997, 121, 1065-1074). Ebenfalls gibt es experimentelle Hinweise, daß Inhibitoren des Enzymes PARP als Mittel zur Behandlung von Diabetes mellitus nützlich sein könnten (V. Burkart et al. *Nature Med.* 1999, 5, 314-319).

Benzodiazepine und Benzodiazepinone und deren Derivate stellen eine chemische Klasse dar, die vielfach in der organischen Synthese Verwendung fanden. Derivate dieser Verbindungen, die zudem einen Imidazo-Ring anelliert tragen, das heißt Imidazobenzodiazepinone, sind jedoch kaum beschrieben worden. Aminodibenzodiazepinone wurden in P.V. Khadikar et al. *J. Heterocycl. Chem.* 1998, 35, 675 hergestellt. So wurden in Geneste et al. *Eur. J. Chem. Chim. Ther.* 1978, 13, 53 einfache Derivate hergestellt, die am Benzo-Ring Reste wie Chlor oder Nitro und am Imidazo-Ring eine Methyl-Gruppe tragen. In M.J. Kukla et al., *J. Med. Chem.* 1991, 34, 3187, wurde ein Dihydroimidazobenzodiazepinon als Zwischenverbindung für Wirkstoffe, die anti-HIV-Wirkung zeigen sollen, hergestellt.

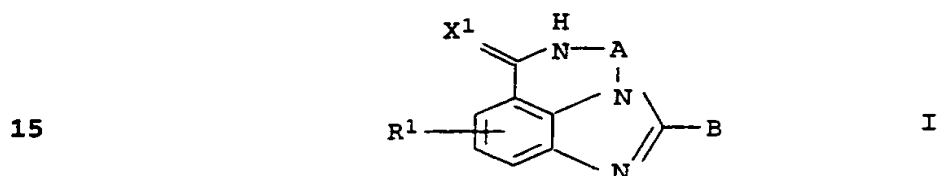
Die hier erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bisher nicht beschrieben worden und sind demnach neu.

3

Es wurde weiterhin überraschenderweise gefunden, daß Benzodiazepin-Derivate, die einen anellierte Ring tragen, gut wirksame Inhibitoren für das Enzym PARP darstellen.

5 In der vorliegenden Erfindung werden neue Benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel I beschrieben, die potente PARP-Inhibitoren darstellen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind substituierte Benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

20 A eine Kette C₁-C₃, wobei jedes Kohlenstoff-Atom noch einen oder zwei der folgenden Substituenten tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl oder ein C-Atom auch eine =O-Gruppe tragen kann und

25 X¹ S, O und NH sein kann und

R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

30

B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R⁴ und maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch eine oder zwei =O-Gruppen tragen können wie z.B. Ketogruppen, Sulfone oder Sulfoxide, oder einen Rest L_v-Y-M_w bedeutet, worin

35

40

45

4

- 5 L eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffkette von 1 bis 8 C-Atomen sein kann, wobei jedes Kohlenstoffatom mit einem oder zwei Resten R⁴ und maximal zwei unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sein kann, und
- M unabhängig von L die gleiche Bedeutung wie L besitzt, und
- 10 Y eine Bindung bedeutet oder S, O oder NR³ sein kann, wobei R³ Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl, und
- v 0 und 1 bedeuten kann und
- 15 w 0 und 1 sein kann, und
- wenn Y eine Bindung bedeutet R⁴ und R⁵ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind, und
- 20 wenn B L_v-Y-M_w bedeutet, R¹ nicht Chlor oder NO₂ bedeutet und
- R⁴ Wasserstoff und -(D)_p-(E)_s-(F¹)_q-G¹-(F²)_r-(G²)-G³ bedeutet, wobei
- 25 D S, NR⁴³ und O
- E Phenyl,
- 30 $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O}, \\ | \end{array}$ -SO₂-, -SO₂NH-, -NHCO-, -CONH-, NHSO₂-,
-NHCOCH₂X⁴,
- und
- X⁴ S, O oder NH bedeuten kann, und
- 35 F¹ eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffkette von 1 bis 8 C-Atome sein kann und
- 40 F² unabhängig von F¹ die gleiche Bedeutung wie F¹ besitzt,
- G¹ eine Bindung bedeutet oder einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen
- 45 ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauer-

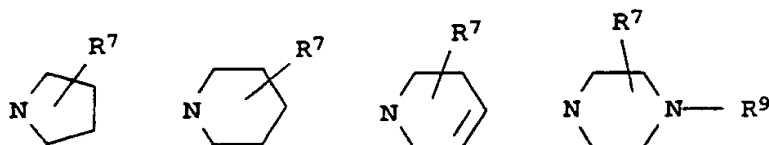
5

stoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, und

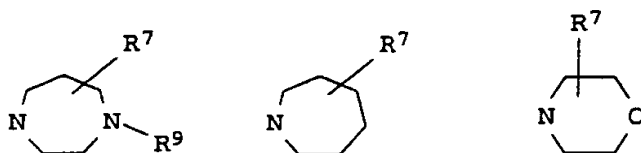
5

G^2 $NR^{41}R^{42}$ und

10



15



oder eine Bindung bedeutet und

20

G^3 einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, oder Wasserstoff bedeutet, und

25

30

p 0 und 1 bedeuten kann und

35

s 0 und 1 und

q 0 und 1 sein kann und

r 0 und 1 sein kann und

40

R^{41} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, wobei jedes Kohlenstoffatom noch bis zu zwei Reste R^6 tragen kann, Phenyl, der noch maximal zwei Reste R^6 tragen kann, und $(CH_2)_t$ -K und

45 R^{42}

Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, $-CO-R^8$, CO_2-R^8 , SO_2NH_2 , SO_2-R^8 , $-(C=NH)-R^8$ und $-(C=NH)-NHR^8$ und

6

R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und

t 1, 2, 3, 4 und

5 K NR¹¹R¹², NR¹¹-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und

10

R⁵ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, C₁-C₄-Alkyl-CO-NH-R¹³, COR⁸, C₀-C₄-Alkyl-O-CO-R¹³, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, und verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl,

15

S-C₁-C₄-Alkyl, wobei jeder C-Atom der Alkylketten bis zu zwei Reste R⁶ tragen kann und die Alkylketten auch ungesättigt sein können, und

20

R⁶ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl

25

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und ein Amin NR¹¹R¹² oder ein zyklisches gesättigtes Amin mit 3 bis 7 Gliedern, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und

30 wobei die Reste R¹¹, R¹² und R¹³ in K, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung annehmen können wie R¹, und

R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

35

R⁸ C₁-C₆-Alkyl, CF₃, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und

R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

40

R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-Phenyl, COR⁸ und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein können, und

45

R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, sein kann,

sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und 5 diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, wobei

A eine C₂-Kette ist, die substituiert sein kann, und

10

X¹ O darstellt und

R¹ Wasserstoff ist.

15 Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I wie oben angegeben, worin

B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlen-

20

stoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R⁴ und maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch eine oder zwei =O-Gruppen tragen können.

25

Besonders bevorzugt sind für B die Reste:

30

B Phenyl, Cyclohexyl, Piperidin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrazol, Thiophen, Furan, Oxazol, Naphthalin, Piperazin, Chinolin, Pyrazin, die noch mit einem R⁴ oder maximal 2 R⁵ substituiert sein können.

35

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, wobei

R⁴ Wasserstoff oder D_{0,1}-F¹_{0,1}-G²-G³ mit G³ gleich Wasserstoff bedeutet und

40

D O und NR⁴³, wobei R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₃-Alkyl und

F¹ C₂-C₄-Alkyl.

45 bedeutet.

8

Außerdem besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin B L_v -Y- M_w bedeutet, wobei

v 0 ist, und

5

w 1 ist, und

Y eine Bindung bedeutet, und

10 M eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette von 2 bis 8 C-Atomen sein kann, die mindestens eine Doppelbindung enthält, wobei jedes Kohlenstoffatom mit einem oder zwei Resten R^4 und maximal zwei unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sein kann, und

15

R^1 Wasserstoff ist und

R^4 $D_{0,1}$ - $F_{0,1}$ - G^1 - G^2 - G^3 bedeutet mit G^3 gleich Wasserstoff, und

20 D O und NR^{43} , wobei R^{43} Wasserstoff und C_1 - C_3 -Alkyl und

F^1 C_2 - C_4 -Alkyl bedeutet.

Ebenfalls wird die Verwendung von Verbindungen, der allgemeinen

25 Formel I zur Herstellung von Medikamenten mit PARP-inhibierender Wirkung beansprucht, wobei R^1 , X^1 und A die gleiche Bedeutung wie oben hat, und B Wasserstoff und eine Alkylkette C_1 - C_6 darstellen kann.

30 Die Verbindungen der Formel I können als Racemate, als enantiomerenreine Verbindungen oder als Diastereomere eingesetzt werden. Werden enantiomerenreine Verbindungen gewünscht, kann man diese beispielsweise dadurch erhalten, daß man mit einer geeigneten optisch aktiven Base oder Säure eine klassische Racematspaltung
35 mit den Verbindungen der Formel I oder ihren Zwischenprodukten durchführt.

Alkylketten können jeweils verzweigt oder unverzweigt sein. Unverzweigte Alkylketten sind bevorzugt.

40

Gegenstand der Erfindung sind auch zu Verbindungen der Formel I mesomere oder tautomere Verbindungen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die physiologisch ver-
45 träglichen Salze der Verbindungen I, die sich durch Umsatz von Verbindungen I mit einer geeigneten Säure oder Base erhalten lassen. Geeignete Säuren und Basen sind zum Beispiel in Fort-

schritte der Arzneimittelforschung, 1966, Birkhäuser Verlag, Bd. 10, S. 224-285, aufgelistet. Dazu zählen zum Beispiel Salzsäure, Citronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw. bzw. Natriumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliumhydroxid und Tris.

Unter Prodrugs werden solche Verbindungen verstanden, die in vivo in Verbindungen der allgemeinen Formel I metabolisiert werden.

10 Typische Prodrugs sind Phosphate, Carbamate von Aminosäuren, Ester und andere.

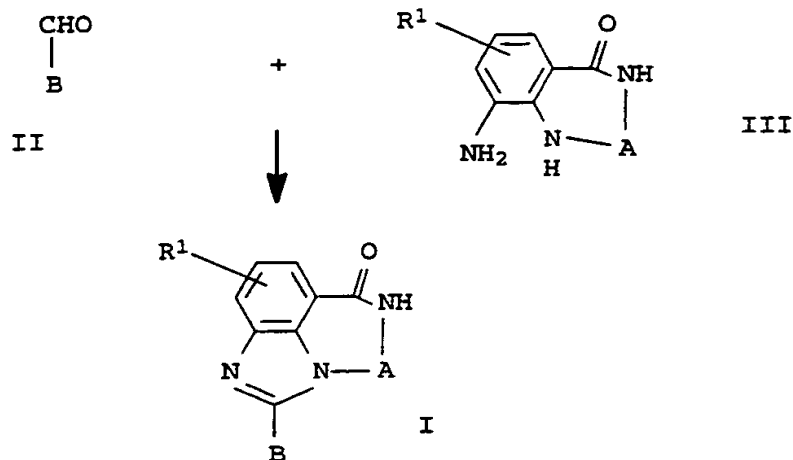
Die Herstellung der erfindungsgemäßen Benzodiazepin-Derivate I kann auf verschiedenen Wegen erfolgen und wurde in den Syntheseschemata 1-3 skizziert.

Die möglichen Synthesemethoden sind im wesentlichen bereits bekannt oder orientieren sich an bekannten analogen Wegen.
Syntheschema 1

20

25

30

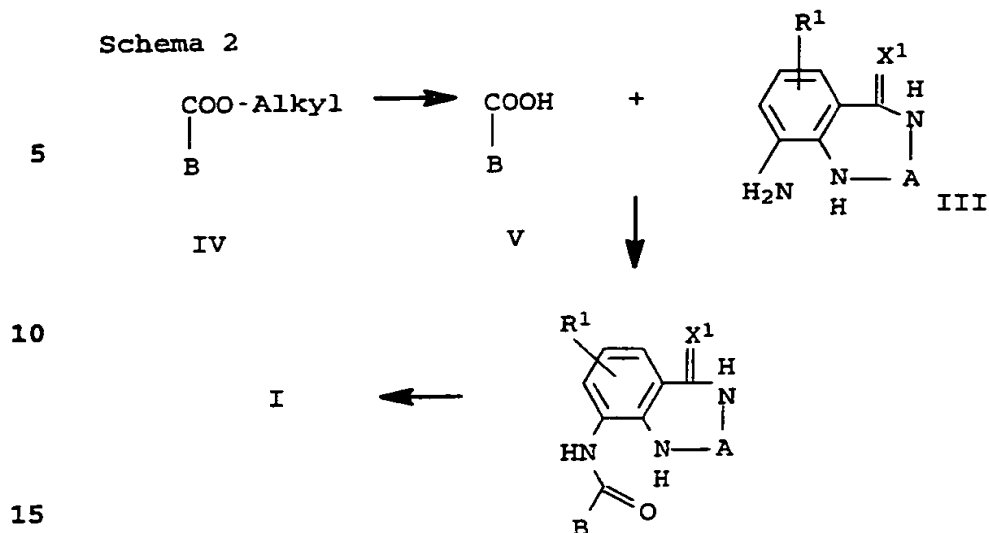


35 Durch Kondensation des Aldehyds II mit Diaminen III erhält man das Benzimidazol I, wobei man bevorzugt in polaren Lösungsmitteln wie Ethanol oder Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure bei erhöhter Temperatur arbeitet, in der Regel 80-120°C. Günstig für die Reaktion ist der Zusatz von schwachen
40 Oxidationsmitteln wie z.B. Kupfer-II-Salzen, die z.B. als wäßrige Lösungen zugesetzt werden.

45

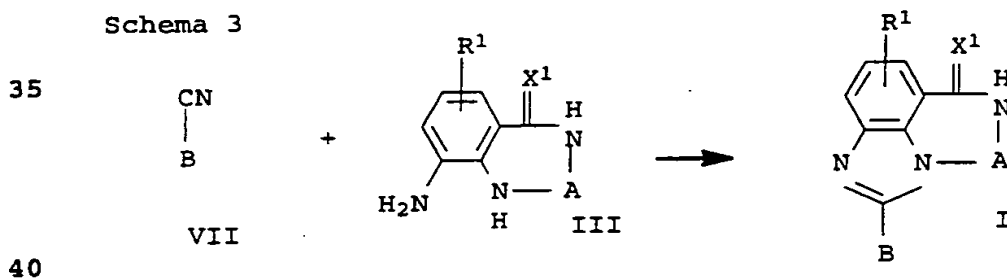
10

Schema 2



Alternativ zu den im Schema 1 gezeigten Aldehyden II kann man auch Benzoessäuren wie V (siehe Schema 2) oder Benzonitrile wie VII (siehe Schema 3) anstelle des Aldehyds einsetzen. Die Umsetzung dieser Derivate erfolgt analog zur Herstellung der substituierten Aldehyde II. Ausgehend von V erfolgt die Kondensation zu II in zwei Stufen. Zuerst wird die Benzoessäure V mit dem Anilin III in einer peptidartigen Kupplung zum Amid VI umgesetzt. Dabei arbeitet man nach üblichen Bedingungen, die zum Beispiel im Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4. Aufl., E5, Kap. V bzw. R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publisher, 1989, Seite 972f. aufgelistet sind. Der Ringschluß erfolgt zum Benzimidazol danach bei erhöhter Temperatur, zum Beispiel 60 bis 180°C, mit oder ohne Lösungsmitteln wie Dimethylformamid, unter Zusatz von Säuren wie Essigsäure oder direkt in Essigsäure selbst.

Schema 3



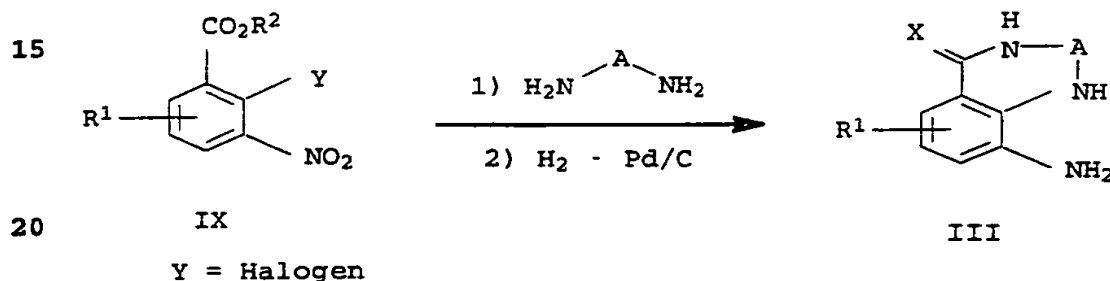
Die Reaktion des Diamins III mit einem Nitril VII erfolgt ebenfalls unter üblichen Bedingungen. Dabei kann man in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid unter Zusatz von Säuren oder auch in Polyphosphorsäure bei erhöhter Temperatur wie 60 bis 200°C arbeiten. Allerdings kann man auch die üblichen Methoden zur Herstellung von Amidinen aus Benzonitrilen anwenden, wie sie in

11

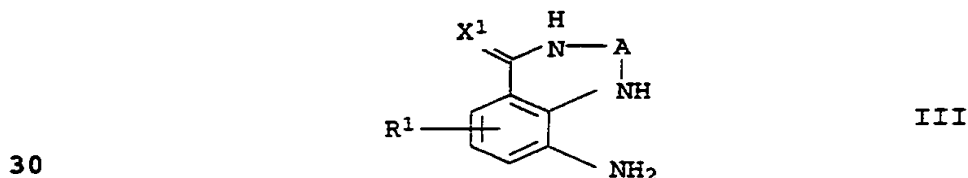
Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, E5, S. 1304 f., J. Amer. Chem. Soc. 1957, 427 und J. Org. Chem. 1987, 1017, beschrieben sind.

- 5 Die Synthese der Verbindungen III erfolgt nach Schema 4 durch Reaktion eines substituierten Nitrobenzoesäureesters IX mit einem geeigneten Diamin in einem polaren Lösungsmittel wie Dimethylformamid in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat bei 100°C bis 150°C, bevorzugt bei 110°C bis 130°C, insbesondere bei etwa 120°C und anschließender Hydrierung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators wie 10 % Palladium auf Kohle.

Schema 4



- Gegenstand der Erfindung sind außerdem die Zwischenprodukte der Formel III



worin

- 35 A eine Kette C₁-C₃, wobei jedes Kohlenstoff-Atom noch einen oder zwei der folgenden Substituenten tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl oder ein C-Atom auch eine =O-Gruppe tragen kann und

- 40 X¹ und R¹ die in den vorherigen Ansprüchen genannten Bedeutungen haben,

wobei die Verbindungen

- 9-Amino-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on,
 45 9-Amino-3-methyl-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion,
 6,8-Diamino-2,4-(1H,3H)-chinazolindion,

12

8-Amino-2,4-(1H,3H)-chinazolindion
ausgenommen sind,

sowie ihre Salze.

5

Außerdem ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III sowie deren Salze, wobei 2-Halogeno-3-nitro-benzoesäurester mit einem geeigneten Diamin in einem polaren Lösungsmittel in Gegenwart einer Base umgesetzt werden und anschließend die Nitrogruppe mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Katalysators hydriert wird,

10

und die Verwendung von Verbindungen der Formel III in der Synthese von PARP-Inhibitoren.

15

Die in der vorliegenden Erfindung enthaltenen substituierten Benzodiazepin-Derivate I stellen Inhibitoren des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP (EC 2.4.2.30) dar.

20

Die inhibitorische Wirkung der substituierten Benzodiazepin-Derivate I kann mit einem in der Literatur bereits bekannten Enzymtest ermittelt werden, wobei als Wirkmaßstab ein K_i -Wert ermittelt wird. Die Benzodiazepin-Derivate I wurden in dieser Weise auf Hemmwirkung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder

25

PARP (EC 2.4.2.30) gemessen.

Die substituierten Benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel I stellen Inhibitoren der Poly(ADP-ribose)polymerase (PARP) bzw. wie es auch genannt wird Poly(ADP-ribose)synthase (PARS) dar und können somit zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die mit einer erhöhten Enzymaktivität dieser Enzyme verbunden sind, dienen.

30

Die Verbindungen der Formeln I können zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen nach Ischämien und zur Prophylaxe bei erwarteten Ischämien verschiedener Organe eingesetzt werden.

35

Die vorliegenden Benzodiazepin-Derivate der allgemeinen Formel I können danach zur Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten, die nach Ischämie, Trauma (Schädel-Hirntrauma), Massenblutungen, Subarachnoidal-Blutungen und Stroke auftreten, und von neurodegenerativen Krankheiten wie multipler Infarkt-Dementia, Alzheimer Krankheit, Huntington Krankheit und von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lobe, und

40

45

13

komplex-partiellen Anfällen, und weiterhin zur Behandlung und Prophylaxe von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien und Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, zum Beispiel der akuten Niereninsuffizienz, verursacht durch medikamentöse
5 Therapien wie z.B. bei der Cyclosporin-Behandlung, des akuten Nierenversagens oder von Schädigungen, die während und nach einer Nierentransplantation auftreten, dienen. Weiterhin können die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung des akuten Myocardinfarkts und Schädigungen, die während und nach dessen
10 medikamentöser Lyse auftreten (zum Beispiel mit TPA, Reteplase, Streptokinase oder mechanisch mit einem Laser oder Rotablator) und von Mikroinfarkten während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen dienen. Ebenfalls können die vorliegenden Benzodiazepin-Derivate I zur Behandlung
15 @@@@einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien, zum Beispiel bei der PCTA und Bypass-Operationen, und kritisch verengter peripherer Arterien, zum Beispiel Beinarterien, dienen. Zudem können die Benzodiazepin-Derivate I zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung nützlich sein und zur Behandlung
20 von Entzündungen und rheumatischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatischer Arthritis und auch zur Behandlung von Diabetes mellitus dienen, zur Behandlung des Multiorganversagens z.B. beim septischen Schock und zur Behandlung des ARDS ("acute respiratory distress-syndrom" Schocklunge).

25

Die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den üblichen Arzneimittelhilfsstoffen eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindungen I.

30 Für die lokale äußere Anwendung, zum Beispiel in Puder, Salben oder Sprays, können die Wirkstoffe in den üblichen Konzentrationen enthalten sein. In der Regel sind die Wirkstoffe in einer Menge von 0,001 bis 1 Gew.-%, vorzugsweise 0,001 bis 0,1 Gew.-% enthalten.

35

Bei der inneren Anwendung werden die Präparationen in Einzeldosen verabreicht. In einer Einzeldosis werden pro kg Körpergewicht 0,1 bis 100 mg gegeben. Die Zubereitung können täglich in einer oder mehreren Dosierungen je nach Art und Schwere der Erkran-

40 kungen verabreicht werden.

Entsprechend der gewünschten Applikationsart enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittelzubereitungen neben dem Wirkstoff die üblichen Trägerstoffe und Verdünnungsmittel. Für die lokale
45 äußere Anwendung können pharmazeutisch-technische Hilfsstoffe, wie Ethanol, Isopropanol, oxethyliertes Ricinusöl, oxethyliertes Hydriertes Ricinusöl, Polyacrylsäure, Polyethylenglykol, Poly-

14

ethylenglykolstearat, ethoxylierte Fettalkohole, Paraffinöl, Vaseline und Wollfett, verwendet werden. Für die innere Anwendung eignen sich zum Beispiel Milchzucker, Propylenglykol, Ethanol, Stärke, Talk und Polyvinylpyrrolidon.

5

Ferner können Antioxidationsmittel wie Tocopherol und butyliertes Hydroxyanisol sowie butyliertes Hydroxytoluol, geschmacksverbessernde Zusatzstoffe, Stabilisierungs-, Emulgier- und Gleitmittel enthalten sein.

10

Die neben dem Wirkstoff in der Zubereitung enthaltenen Stoffe sowie die bei der Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen verwendeten Stoffe sind toxikologisch unbedenklich und mit dem jeweiligen Wirkstoff verträglich. Die Herstellung der Arznei-

15 mittelzubereitungen erfolgt in üblicher Weise, zum Beispiel durch Vermischung des Wirkstoffes mit üblichen Trägerstoffen und Verdünnungsmitteln.

Die Arzneimitteltzubereitungen können in verschiedenen Appli-

20 kationsweisen verabreicht werden, zum Beispiel peroral, parenteral wie intravenös durch Infusion, subkutan, intraperitoneal und topisch. So sind Zubereitungsformen wie Tabletten, Emulsionen, Infusions- und Injektionslösungen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotionen, Puder und Sprays möglich.

25

Pharmakologisches Beispiel:

Hemmung des Enzyms Poly(ADP-ribose)polymerase oder PARP

(EC 2.4.2.30)

30 Eine 96well Mikrotiterplatte (Flacon) wird mit Histonen (Type II-AS; SIGMA H7755) beschichtet. Histone werden dazu in Carbonat-Puffer (0,05 M NaHCO₃; pH 9,4) zu einer Konzentration von 50 µg/ml gelöst. Die einzelnen Wells der Mikrotiterplatten werden über Nacht mit je 100 µl dieser Histon Lösung inkubiert. Anschließend

35 wird die Histon Lösung entfernt und die einzelnen Wells mit 200 µl einer 1%igen BSA (Bovine Serum Albumine) Lösung in Carbonat-Puffer für 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wird dreimal mit Waschpuffer (0,05 % Tween10 in PBS) gewaschen. Für die Enzymreaktion werden je Well 50 µl der Enzymreaktions-

40 lösung (5 µl Reaktions-Puffer (1 M Tris-HCl pH 8,0, 100 mM MgCl₂, 10 mM DTT), 0,5 µl PARP (c = 0,22 µg/µl), 4 µl aktivierte DNA (SIGMA D-4522, 1 mg/ml in Wasser), 40,5 µl H₂O) mit 10 µl einer Inhibitorlösung für 10 Minuten vorinkubiert. Die Enzymreaktion wird durch Zugabe von 40 µl einer Substratlösung (4 µl Reaktion-

45 Puffer (s.o.), 8 µl NAD-Lösung (100 µM in H₂O), 28 µl H₂O) gestartet. Reaktionszeit ist 20 Minuten bei Raumtemperatur. Die Reaktion wird durch dreimaliges Waschen mit Waschpuffer (s.o.)

15

gestoppt. Anschließend folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit einem spezifischen Anti-Poly-ADP-Ribose Antikörper inkubiert. Als Antikörper wurde ein monoklonaler anti-Poly-(ADP-ribose) Antikörpern "10H" (Kawamatsu H et al. (1984) 5 Monoclonal antibodies to poly (adenosine diphosphate ribose) recognize different structures. Biochemistry 23, 3771-3777) verwendet. Polyklonale Antikörper können ebenso verwendet werden.

Die Antikörper wurden in einer 1:5000 Verdünnung in Antikörper-10 Puffer (1 % BSA in PBS; 0,05 % Tween20) eingesetzt. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer folgt eine einstündige Inkubation bei Raumtemperatur mit dem sekundären Antikörper. Hier wurden für den monoklonalen Antikörper ein anti-Maus-IgG gekoppelt mit Peroxidase (Boehringer Mannheim) und für den Kaninchen Antikörper 15 ein anti-Rabbit-IgG gekoppelt mit Peroxidase (SIGMA A-6154) jeweils in einer 1:10.000 Verdünnung in Antikörperpuffer verwendet. Nach dreimaligem Waschen mit Waschpuffer erfolgt die Farbreaktion unter Verwendung von 100 µl/Well Farbreagenz (SIGMA, TMB-Fertigmix, T8540) für ca. 15 min. bei Raumtemperatur. Die Farbreaktion 20 wird durch Zugabe von 100 µl 2 M H₂SO₄ gestoppt. Danach wird sofort gemessen (450 nm gegen 620nm; ELISA Platten Lesegerät "Easy Reader" EAR340AT, SLT-Labinstruments, Österreich). Der IC₅₀-Wert eines zu messenden Inhibitors liegt bei der Inhibitorkonzentration, wo eine halbmaximale Farbkonzentrationsänderung auftritt.

25

Beispiele

Beispiel 1

30 2-(4(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

a) 9-Nitro 1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on
24 g (0,11 Mol) 2-Chlor-3-nitrobenzoesäuremethylester wurden 35 in 250 ml Dimethylformamid gelöst. Nacheinander gab man 15,4 g (0,11 Mole) Kaliumkarbonat und 22,3 ml (0,33 Mol) Ethylendiamin zu und erwärmte alles für 3 Stunden auf 120°C. Anschließend wurde alles im Vakuum auf das halbe Volumen eingeeengt und der Rückstand auf Wasser gegossen, wonach das 40 Produkt ausfiel. Man erhielt 19,7 g des Produktes.

b) 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on
Zu 19 g (91,7 mMol) des Zwischenprodukt 1a in 500 ml Ethanol gab man 1,7 g 10%iges Palladium/Kohle und hydrierte anschlie- 45 ßend mit Wasserstoff. Danach wurde der Ansatz filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt und der Rückstand aus Isopropanol/Ether umkristallisiert. Das ausgefallene

16

Kristallisat wurde abgesaugt. Man erhielt 14,4 g des Produktes.

- c) 2-(4(4-Methyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-
5 [4,5,1-jk] [1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
2,0 g (11,3 mMol) der Zwischenverbindung 1b und 2,8 mmol
(45,15 ml) konzentrierte Essigsäure wurden in 200 ml Methanol
gelöst und bei Raumtemperatur mit einer Lösung aus 3,0 g
(14,7 mMol) 4(4-Methyl-piperazin-1-yl)benzaldehyd in 50 ml
10 Methanol tropfenweise versetzt. Alles wurde für 1 Stunde bei
Raumtemperatur gerührt. Danach tropfte man 2,9 g (14,7 mMol)
Kupfer-II-azetat, gelöst in 100 ml Wasser, zu und erwärmte
alles für 30 Minuten auf Rückfluß. In dieser Zeit gab man
parallel eine Lösung aus 4,1 g (17 mMol) Natriumsulfid x
15 9 H₂O in 70 ml Wasser und eine Lösung von 17 ml 1 M Salzsäure
in 50 ml Wasser zu. Nach dem Abkühlen wurde der angefallene
Niederschlag abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingengt.
Der erhaltene Rückstand wurde zwischen wäßriger Natriumhydro-
genkarbonat-Lösung und Essigester verteilt. Die organische
20 Phase wurde abgetrennt, getrocknet und im Vakuum eingengt.
Der Rückstand wurde aus Essigester/Ether kristallisiert. Man
erhielt 2,4 g des Produktes.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 2,2 (3H), 2,5 (4H), 3,3 (4H), 3,5 (2H),
25 4,4 (2H), 7,1 (2H), 7,3 (1H), 7,7-7,9 (4H) und 8,4 (1H) ppm.
[M⁺ = 361]

Beispiel 2

- 30 2-(4-Nitro-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk] [1,4]benzodi-
azepin-7(4H)-on

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus 9-Amino-1,2,3,4-
tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on und 4-Nitrobenzaldehyd das
35 Produkt.

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 3,6 (2H), 4,5 (2H), 7, 4 (1H) und
7,9-8,6 (7H) ppm.
[M⁺ = 308]

40

45

17

Beispiel 3

2-(4-(2-N,N-Diethylamino-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

5

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on und 4(2-N,N-Diethylamino-eth-1-yloxy)benzaldehyd das Produkt.

10 $^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): $\delta = 1,0$ (6H), 2,6 (4H), 2,8 (1H), 3,5 (2H), 4,1 (2H), 4,5 (2H), 7,1 (2H), 7,4 (1H), 7,7-7,9 (4H) und 8,4 (1H) ppm.
[$\text{M}^+ = 378$]

15 Folgende weitere Beispiele wurden analog den obigen Vorschriften hergestellt:

Beispiel 4

20 2-(4-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on und

25 4(2-Piperidin-1-yl-eth-1-yloxy)benzaldehyd das Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): $\delta = 1,3-1,6$ (6H), 2,5 (4H), 2,7 (2H), 3,6 (2H), 4,2 (2H), 4,5 (2H), 7,1 (2H), 7,4 (1H), 7,7-7,9 (4H) und 8,4 (1H) ppm.
30 [$\text{M}^+ = 390$]

Beispiel 5

2-(4-(N,N-(2-N,N-Diethylaminoeth-1-yl)-methylamino)-phenyl)-
35 5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on und 4(N,N-(2-N,N-Diethylaminoeth-1-yl)-methylamino)benzaldehyd das
40 Produkt.

$^1\text{H-NMR}$ (D_6 -DMSO): $\delta = 0,9$ (6H), 2,5 (6H), 3,0 (3H), 3,4-3,6 (4H), 4,45 (2H), 6,8 (2H), 7,3 (1H), 7,6-7,9 (4H) und 8,45 (1H) ppm.
[$\text{M}^+ = 391$]

45

Beispiel 6

2-(4(4(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazol[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

5

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on und 4(4(tert.-Butyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl)benzaldehyd das Produkt.

10

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1,4 (9H), 3,3 (4H), 3,4-3,6 (6H), 4,45 (2H), 7,1 (2H), 7,3 (1H), 7,7-7,9 (4H) und 8,4 (1H) ppm.
[M⁺ = 447]

15 Beispiel 7

2-(4(4(tert.-Butyloxycarbonyl)-homopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazol[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

20

Analog zur Vorschrift in 1c erhielt man aus 9-Amino-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on und 4(4(tert.-Butyloxycarbonyl)-homopiperazin-1-yl)benzaldehyd das Produkt.

25

¹H-NMR (D₆-DMSO): δ = 1,2-1,3 (9H), 1,8-1,9 (2H), 3,2-3,8 (10H), 4,45 (2H), 6,9 (2H), 7,3 (1H), 7,7 (2H), 7,8 (2H) und 8,4 (1H) ppm.
[M⁺ = 461]

30

Beispiel 8

2-(4(Homopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazol[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

35

Das Produkt wurde analog dem Beispiel 9 aus dem Produkt aus Beispiel 7 hergestellt.
[M⁺ = 361]

40 Beispiel 9

2-(4(Piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazol[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on Trihydrochlorid

45 0,5 g des Beispiels 6 wurden bei Raumtemperatur in 30 ml isopropanolischer Chlorwasserstoff-Lösung gegeben und für mehrere Stunden gerührt. Danach wurde alles im Vakuum eingeengt und der

19

anfallende Rückstand aus Ethanol umkristallisiert. Man erhielt das Produkt als Trihydrochlorid.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$): $\delta = 3,2\text{-}3,8$ (10H), 4,5 (2H), 7,2 (2H),
5 7,5-8,0 (5H), 8,6 (1H) und 9,6 (breit) ppm.
[$\text{M}^+ = 347$]

Beispiel 10

2-(4-Amino-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodi-
10 azepin-7(4H)-on \times 2 HCl
[$\text{M}^+ = 280$]

Beispiel 11

2-(Piperidin-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodi-
15 azepin-7(4H)-on \times HCl
[$\text{M}^+ = 271$]

Beispiel 12

2-(1-n-Propyl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk] -
20 [1,4]benzodiazepin-7(4H)-on \times HCl
[$\text{M}^+ = 313$]

Beispiel 13

2-(1-Benzyl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4] -
25 benzodiazepin-7(4H)-on \times HCl
[$\text{M}^+ = 361$]

Beispiel 14

2-(Pyridin-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
30 7(4H)-on \times HCl
[$\text{M}^+ = 265$]

Beispiel 15

2-(Thien-3-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
35 7(4H)-on \times HCl
[$\text{M}^+ = 270$]

Beispiel 16

2-(Chinolin-3-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
40 7(4H)-on \times HCl
[$\text{M}^+ = 315$]

Beispiel 17

2-(Naphth-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
45 7(4H)-on
[$\text{M}^+ = 313$]

Beispiel 18

2-(1*H*-Imidazol-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*] [1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on × HCl

[M⁺ = 330]

5

Beispiel 19

2-(4-(3-Formyl-pyrrol-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*] [1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on

[M⁺ = 356]

10

Beispiel 20

2-(4-(3-Trifluoroacetamidomethyl-pyrrol-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*] [1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on × HCl

[M⁺ = 453]

15

Beispiel 21

2-(4-(4-(Piperidin-1-yl)-piperidin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*] [1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on × 2 HCl

[M⁺ = 432]

20

Beispiel 22

2-(4-(3-(Piperidin-1-yl-methyl)-pyrrol-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*] [1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on × HCl

[M⁺ = 427]

25

Beispiel 23

2-(4-(3-Aminomethyl-pyrrol-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*] [1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on × HCl

[M⁺ = 358]

30

Beispiel 24

2-(3-(2-(*N,N*-Dimethylamino)-eth-1-yl)-4-nitro-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*] [1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on × HCl

[M⁺ = 380]

35

Beispiel 25

5,6-Dihydroimidazo[4,5,1-*jk*] [1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on

[M⁺ = 187]

40 Beispiel 26

2-(Pyrazin-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-*jk*] [1,4]benzodiazepin-7(4*H*)-on × HCl

[M⁺ = 266]

45

21

Beispiel 27

2-(2-(tert.-Butyloxycarbonyl-aminomethyl)-thiazol-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺ = 399]

5

Beispiel 28

2-(2-(Aminomethyl)-thiazol-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on × HCl
[M⁺ = 300]

10

Beispiel 29

2-(2-fluoro-4-(pyridin-4-yl)-phenyl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺ = 358]

15

Beispiel 30

2-(1-(1-Methyl-piperidin-4-yl)-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on × 2 HCl
[M⁺ = 369]

20

Beispiel 31

2-[(Z)-1-(4-Fluorophenyl)-2-(pyridin-3-yl)-ethenyl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺ = 384]

25

Beispiel 32

2-(1-Benzyl-piperidin-3-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺ = 360]

30

Beispiel 33

2-(1-Phenyl-cyclopent-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺ = 331]

35

Beispiel 34

2-(1-Phenyl-cyclohex-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺ = 345]

40

Beispiel 35

6-(4-(Aminomethyl)-cyclohex-1-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺ = 298]

45

Beispiel 36

2-[(E)-2-(Pyridin-4-yl)-ethenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺ = 290]

5

Beispiel 37

2-[3-Cyanophenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
7(4H)-on
[M⁺-1 = 288]

10

Beispiel 38

2-(2-Phenyl-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 329]

15

Beispiel 39

2-[2-(4-Methylphenyl)-1,3-oxazol-4-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 344]

20

Beispiel 40

2-[1-(4-Fluorophenyl)-5-methyl-1H-pyrazol-4-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 361]

25

Beispiel 41

2-[1-(4-Chlorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 363]

30

Beispiel 42

2-(3-Propyl-5-isoxazolyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 296]

35

Beispiel 43

2-[1-(4-Methoxyphenyl)-1H-pyrrol-3-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 358]

40

Beispiel 44

2-(1,2,5-Trimethyl-1H-pyrrol-3-yl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 294]

45

23

Beispiel 45

2-(4-Benzoyl-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 370]

5

Beispiel 46

2-{4-Methyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-3-isoxazolyl}-5,6-
dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 412]

10

Beispiel 47

2-(5-Methyl-2-furyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 267]

15

Beispiel 48

2-[1-(2-Chlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5,6-
dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 431]

20

Beispiel 49

2-(5-Methyl-1H-imidazol-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 267]

25

Beispiel 50

2-(1-Methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 267]

30

Beispiel 51

2-(1-Methyl-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 316]

35

Beispiel 52

2-{6-[(4-Chlorophenyl)thio]imidazo[2,1-b][1,3]thiazol-5-yl}-
5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 451]

40

Beispiel 53

2-[1-(4-Chlorophenyl)-1H-pyrrol-3-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 363]

45

Beispiel 54

2-[2-(4-Fluorobenzoyl)-1-benzofuran-5-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 425]

5

Beispiel 55

2-(2,5-Dibromo-3-thienyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 427]

10

Beispiel 56

2-(2-Phenyl-1,3-oxazol-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 330]

15

Beispiel 57

2-(6-Methyl-2-pyridinyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 278]

20

Beispiel 58

2-(1,5-Dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-
5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 373]

25

Beispiel 59

2-[1-(Benzylaminocarbonylmethyl)pyrrol-2-yl]-5,6-dihydroimi-
dazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 399]

30

Beispiel 60

2-(1-Phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 329]

35

Beispiel 61

2-[1-(3-Cyano-4-methoxy-pyridin-2-yl)-pyrrol-2-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 384]

40

Beispiel 62

2-{1-[(4-Methylphenyl)sulfonyl]-1H-indol-3-yl}-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 456]

45

Beispiel 63

2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 332]

5

Beispiel 64

2-[4-Bromo-1-(4-chlorobenzyl)-1H-pyrazol-5-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 456]

10

Beispiel 65

2-[1-(4-Methylphenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 342]

15

Beispiel 66

2-(5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 377]

20

Beispiel 67

2-[4-(4-Chlorobenzoyl)-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 404]

25

Beispiel 68

2-[4-(Diethylamino)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 334]

30

Beispiel 69

2-(4-Methoxy-1-naphthyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 343]

35

Beispiel 70

2-(4-Methoxy-2,5-dimethylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 321]

40

Beispiel 71

2-[3-(4-Chlorophenoxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 389]

45

Beispiel 72

2-[4-(Methylthio)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 309]

5

Beispiel 73

2-[4-(Acetyloxy)-phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 321]

10

Beispiel 74

2-[2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 399]

15

Beispiel 75

2-(2,3-Dimethoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 323]

20

Beispiel 76

2-(2-Methylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 277]

25

Beispiel 77

2-[4-(Benzyloxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 369]

30

Beispiel 78

2-(2-Chloro-6-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 315]

35

Beispiel 79

2-(2-Ethoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 307]

40

Beispiel 80

2-(4-Isopropylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 305]

45

Beispiel 81

2-(6-Nitro-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk] -
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 352]

5

Beispiel 82

2-(2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 321]

10

Beispiel 83

2-[4-(Dimethylamino)-1-naphthyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk] -
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 355]

15

Beispiel 84

2-[4-(Difluoromethoxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4] -
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 329]

20

Beispiel 85

2-(3,7-Dichloro-8-quinolinyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4] -
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 383]

25

Beispiel 86

2-[4-Chloro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 365]

30

Beispiel 87

2-(1-tert-Butyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk] -
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 309]

35

Beispiel 88

2-(4-Chloro-5-nitro-1-benzothien-2-yl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 398]

40

Beispiel 89

2-[1-(4-Phthalimido-butan-1-yl)-indol-3-yl]-5,6-dihydroimi-
dazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 503]

45

Beispiel 90

2-(3-Isobutyl-5-isoxazolyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 310]

5

Beispiel 91

2-[1-(4-Methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-
5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 427]

10

Beispiel 92

2-[2-(Dimethylamino)-1,3-thiazol-5-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 313]

15

Beispiel 93

2-[3-(4-tert-Butylphenyl)-5-isoxazolyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 386]

20

Beispiel 94

2-[1-(4-Chlorophenyl)-3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 391]

25

Beispiel 95

2-(3-Chlorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 297]

30

Beispiel 96

2-(3-Fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 281]

35

Beispiel 97

2-(3-Phthalimido-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 408]

40

Beispiel 98

2-{4-[3-Chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]phenyl}-5,6-
dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 442]

45

Beispiel 99

2-[5-(6-Methylnicotinamido)-2-chlor-phenyl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 431]

5

Beispiel 100

2-(4-tert-Butoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 335]

10

Beispiel 101

4-(7-Oxo-4,5,6,7-tetrahydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
2-yl)benzonitril
[M⁺-1 = 288]

15

Beispiel 102

2-[3-(Trifluoromethoxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 347]

20

Beispiel 103

2-[3-(3,5-Dichlorophenoxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 423]

25

Beispiel 104

2-(3-Bromo-4,5-dimethoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 402]

30

Beispiel 105

2-[5-(Allyloxy)-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 337]

35

Beispiel 106

2-{2-[3-(Trifluoromethyl)anilino]phenyl}-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 422]

40

Beispiel 107

2-[2-(2-Phenylethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 367]

45

Beispiel 108

2-(3-Benzoylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 367]

5

Beispiel 109

2-(4-Acetamido-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 320]

10

Beispiel 110

2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 307]

15

Beispiel 111

2-(5-Aminosulfonyl-2,4-dichlor-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 411]

20

Beispiel 112

2-(2-Benzoyloxymethyl-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 397]

25

Beispiel 113

2-(2-N,N-Diethylaminocarbonyl-3,6-difluor-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 398]

30

Beispiel 114

2-(2-(N-2,2,2-Trifluoracetamido)phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 374]

35

Beispiel 115

2-[4-(Trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 331]

40

Beispiel 116

2-[2-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 349]

45

Beispiel 117

2-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 327]

5

Beispiel 118

2-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 360]

10

Beispiel 119

2-(2,5-Dimethyl-1-phenyl-1H-pyrrol-3-yl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 356]

15

Beispiel 120

2-[4-(2,4-Dichlorobenzoyl)-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 439]

20

Beispiel 121

2-[1-(2-Fluorophenyl)-1H-pyrrol-2-yl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 346]

25

Beispiel 122

2-(3,5-Dimethoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 323]

30

Beispiel 123

2-(4-Bromo-2-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 360]

35

Beispiel 124

2-(2-Chloro-4-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 315]

40

Beispiel 125

2-[2-(Benzyloxy)-3-methoxyphenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-one
[M⁺-1 = 399]

45

Beispiel 126

2-(2,4-Diethoxy-3-methylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-one
[M⁺-1 = 365]

5

Beispiel 127

2-(5-Bromo-2,4-dimethoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-one
[M⁺-1 = 402]

10

Beispiel 128

2-[4-(Dimethylamino)-2-methoxyphenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-one
[M⁺-1 = 336]

15

Beispiel 129

2-[2-Chloro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 366]

20

Beispiel 130

2-(3,5-Dimethylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 291]

25

Beispiel 131

2-[4-Fluoro-2-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 349]

30

Beispiel 132

2-(5-Bromo-2-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 360]

35

Beispiel 133

2-[4-(1-Pyrrolidiny)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 332]

40

Beispiel 134

2-(4-Isopropoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 321]

45

Beispiel 135

2-(3,5-Dibromophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 421]

5

Beispiel 136

2-[4-(Benzyloxy)-2-methoxyphenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 399]

10

Beispiel 137

2-[3-Fluoro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 349]

15

Beispiel 138

2-[5-(4-Nitrophenyl)-2-furyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 374]

20

Beispiel 139

2-(3-Acetyloxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 321]

25

Beispiel 140

2-[2-(tert-Butylthio)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 351]

30

Beispiel 141

2-[2-Fluoro-5-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 349]

35

Beispiel 142

2-(3,4-Dimethylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 291]

40

Beispiel 143

2-[4-(Ethylthio)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 323]

45

Beispiel 144

2-{4-[(Trifluoromethyl)thio]phenyl}-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 363]

5

Beispiel 145

2-{2-[(4-Chlorophenyl)thio]phenyl}-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 406]

10

Beispiel 146

2-(4-Chloro-3-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 316]

15

Beispiel 147

2-(2-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl)-thiazol-5-yl)-5,6-dihy-
droimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 425]

20

Beispiel 148

2-{1,3-Dimethyl-5-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]-1H-pyrazol-4-yl}-
5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 441]

25

Beispiel 149

2-{1-Methyl-3-(trifluoromethyl)-5-[3-(trifluoromethyl)phenoxy]-
1H-pyrazol-4-yl}-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiaze-
pin-7(4H)-on

30 [M⁺-1 = 495]

Beispiel 150

2-[2-(4-Benzyl-1-piperazinyl)-1,3-thiazol-5-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

35 [M⁺-1 = 444]

Beispiel 151

2-(5-Isopropyl-2-methylcyclohexyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

40 [M⁺-1 = 325]

Beispiel 152

2-(6,6-Dimethylbicyclo[3.1.1]hept-2-yl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

45 [M⁺-1 = 309]

Beispiel 153

2-[5-(3-Nitrophenyl)-2-furyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 374]

5

Beispiel 154

2-(2,5-Dimethoxytetrahydro-3-furanyl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 317]

10

Beispiel 155

2-(2-Thienyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
7(4H)-on
[M⁺-1 = 269]

15

Beispiel 156

2-(1,3-Thiazol-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 270]

20

Beispiel 157

2-(4-Methoxycyclohexyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 299]

25

Beispiel 158

2-(3,5-Dimethoxy-2-methoxycarbonyl-phenyl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 381]

30

Beispiel 159

2-{5-[1-Methyl-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-5-yl]-2-thienyl}-
5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 417]

35

Beispiel 160

2-(2-Fluoro-5-methoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 311]

40

Beispiel 161

2-(4-Butylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
7(4H)-on
[M⁺-1 = 319]

45

Beispiel 162

2-[2-(Trifluoromethoxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on

[M⁺-1 = 347]

5

Beispiel 163

2-(4-Chinoliny1)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

[M⁺-1 = 314]

10

Beispiel 164

2-(2-Chinoliny1)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

[M⁺-1 = 314]

15

Beispiel 165

2-(2-Chloro-3-chinoliny1)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

[M⁺-1 = 348]

20

Beispiel 166

2-[4-(1H-Pyrrol-1-yl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on

[M⁺-1 = 328]

25

Beispiel 167

2-(1H-Indol-6-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

[M⁺-1 = 302]

30

Beispiel 168

2-[4-(1,1-Dioxo-1,2-thiazinan-2-yl)-phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

[M⁺-1 = 396]

35

Beispiel 169

2-(1,3-Benzothiazol-6-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

[M⁺-1 = 320]

40

Beispiel 170

2-(2,3-Dihydro-1-benzofuran-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

[M⁺-1 = 305]

45

Beispiel 171

2-(4-(2-(2-Furylmethylthio)acetamido)-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 432]

5

Beispiel 172

2-([5-(2-Fluorobenzoyl)-2-thienyl]methyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 405]

10

Beispiel 173

2-(2-(2-Acetamido-pyridin-5-yl-thio)-pyridin-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 430]

15

Beispiel 174

2-(4-(N-(3,4-Dioxo-2-ethoxy-1-cyclobuten-1-yl)amino)phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 402]

20

Beispiel 175

2-[(2-Chinoxalinylylthio)methyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 361]

25

Beispiel 176

2-[4-(Methylamino)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 292]

30

Beispiel 177

2-(5-(4-Aminosulfonyl-phenyl)-furan-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 408]

35

Beispiel 178

2-{2,5-Dimethyl-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl}-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 424]

40

Beispiel 179

2-{1-[(2,4-Difluorophenyl)sulfonyl]-1H-pyrrol-2-yl}-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 428]

45

Beispiel 180

2-{1-[2,6-Dichloro-4-(trifluoromethyl)phenyl]-2,5-dimethyl-1H-pyrrol-3-yl}-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

5 [M⁺-1 = 493]

Beispiel 181

2-[5-(Phenylethynyl)-2-thienyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

10 [M⁺-1 = 369]

Beispiel 182

2-{5-[2-(Trifluoromethoxy)phenyl]-2-furyl}-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

15 [M⁺-1 = 413]

Beispiel 183

2-(5-(2-Methoxycarbonyl-thiophen-3-yl)-furan-2-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

20 [M⁺-1 = 393]

Beispiel 184

2-(2,5-Dimethylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

25 [M⁺-1 = 291]

Beispiel 185

2-(4-Methoxycarbonyl-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

30 [M⁺-1 = 321]

Beispiel 186

2-(4-Methylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

35 [M⁺-1 = 277]

Beispiel 187

2-(3,4-Difluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

40 [M⁺-1 = 299]

Beispiel 188

2-(4-Fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

45 [M⁺-1 = 281]

Beispiel 189

2-(3-Chloro-4-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 315]

5

Beispiel 190

2-(3-Bromo-4-methoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 372]

10

Beispiel 191

2-[4-(Trifluoromethoxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 374]

15

Beispiel 192

2-(2,5-Difluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 299]

20

Beispiel 193

2-[4-(1,1,2,2-Tetrafluoroethoxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 379]

25

Beispiel 194

2-[4-Fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 349]

30

Beispiel 195

2-(4-Cyano-phenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiaze-
pin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 288]

35

Beispiel 196

2-(3-Bromo-4-fluorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 360]

40

Beispiel 197

2-(4-tert-Butyl-2-methylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 333]

45

Beispiel 198

2-[4-(1-Methoxy-1-methylethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 335]

5

Beispiel 199

2-(4-Bromophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-
7(4H)-on
[M⁺-1 = 342]

10

Beispiel 200

2-[4-(3,4-Dichlorophenoxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk] -
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 424]

15

Beispiel 201

2-[4-(2-Propynyloxy)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4] -
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 317]

20

Beispiel 202

2-{4-[Chloro(difluoro)methyl]phenyl}-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 347]

25

Beispiel 203

2-(4-Benzoylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 367]

30

Beispiel 204

2-(4-Ethylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 291]

35

Beispiel 205

2-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4] -
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 293]

40

Beispiel 206

2-[4-(2,6-Difluorobenzoyl)-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl]-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 406]

45

Beispiel 207

2-[4-(3-Chlorobenzoyl)-1-methyl-1H-pyrrol-2-yl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 404]

5

Beispiel 208

2-(2-Ethoxy-1-naphthyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 357]

10

Beispiel 209

2-[2-(Benzyloxy)-4,5-dimethoxyphenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 429]

15

Beispiel 210

2-{4-[(2-Chloroethyl)(ethyl)amino]-2-methylphenyl}-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 382]

20

Beispiel 211

2-(4,5-Dimethoxy-2-methylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 337]

25

Beispiel 212

2-(7-Methyl-2-naphthyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 327]

30

Beispiel 213

2-(2,4-Dimethoxy-5-methylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 337]

35

Beispiel 214

2-(3-Benzoyl-2,4-dichlorophenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 436]

40

Beispiel 215

2-(6-Chloro-1,3-benzodioxol-5-yl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 341]

45

Beispiel 216

2-[4-(Benzyloxy)-3,5-dimethoxyphenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 429]

5

Beispiel 217

2-(3,4-Diethoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 351]

10

Beispiel 218

2-(2-((Pyridin-2-yl)-aminocarbonyl)-eth-1-yl)-5,6-dihydroimi-
dazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 335]

15

Beispiel 219

2-(3-((Pyridin-2-yl)-aminocarbonyl)-prop-1-yl)-5,6-dihydroimi-
dazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 349]

20

Beispiel 220

2-((1,3-Dimethyl-3,7-dihydro-2,6-dioxo-1H-purin-8-yl)methyl-
5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 379]

25

Beispiel 221

2-(2-((Thiazol-2-yl)-aminocarbonyl)-eth-1-yl)-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2-yl)-7(4H)-on
[M⁺-1 = 341]

30

Beispiel 222

2-{2-[(1,3-Dimethyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]phenyl}-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 372]

35

Beispiel 223

2-(2-(4-Chlorphenyl)methylthio-3-cyano-pyridin-6-yl)-5,6-di-
hydroimidazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 445]

40

Beispiel 224

2-(4-tert-Butylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 319]

45

Beispiel 225

2-{2,5-Dimethyl-1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]-1H-pyrrol-3-yl}-
5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 424]

5

Beispiel 226

2-(5-Chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 377]

10

Beispiel 227

2-[2,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk]-
[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 399]

15

Beispiel 228

2-[4-(4-tert-Butyl-1,3-thiazol-2-yl)phenyl]-5,6-dihydroimidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 402]

20

Beispiel 229

2-(3-Cyano-4-N,N-dimethylamino-2-fluor-phenyl)-5,6-dihydroimi-
dazo-[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 349]

25

Beispiel 230

2-(6-Methoxy-2-naphthyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 343]

30

Beispiel 231

2-(4-Isobutylphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]benzo-
diazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 319]

35

Beispiel 232

2-(3-Bromo-4-methoxyphenyl)-5,6-dihydroimidazo[4,5,1-jk][1,4]-
benzodiazepin-7(4H)-on
[M⁺-1 = 372]

40

45

44

Folgende erfindungsgemäße Verbindungen können analog den oben beschriebenen Methoden hergestellt werden:

1. 2-(4(4-n-Propyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-
5 imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
2. 2-(4(4-Isopropyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 10 3. 2-(4(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
4. 2-(4(4-n-Butyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 15 5. 2-(4(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-
[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
6. 2-(4-(2-N,N-Dimethylamino-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-
20 imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
7. 2-(4-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 25 8. 2-(4-(2-Piperazin-1-yl-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-dihydro-
imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
9. 2-(4-(2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-
5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 30 10. 2-(4-(2-(4-Propyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-
dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
11. 2-(4-(2-(4-Ethyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-
35 dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
12. 2-(4-(2-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-5,6-
dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 40 13. 2-(4-(2-(4-Acetamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-
5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
14. 2-(4-(2-(4-Benzamido-piperazin-1-yl)-eth-1-yloxy)-phenyl)-
5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

45

15. 2-(4(4-Methylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
16. 2-(4(4-Benzylhomopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
17. 2-(4-(4-n-Butyl-homopiperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 10 18. 2-(4(4-Ethylhomo-piperazin-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
19. 2-(4-Methoxy-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
- 15 20. 2-(4-Chlor-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
21. 2-(4-Amino-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
- 20 22. 2-(4-Isopropyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
23. 2-(3-Chlor-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
- 25 24. 2-(3-Methyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
- 30 25. 2-(3-Phenyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
26. 2-(3-Isopropyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
- 35 27. 2-(3-Flour-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
- 40 28. 2-Piperidin-4-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-7(4H)-on
29. 2-(1-Ethyl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

46

30. 2-(1-n-Propyl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 5 31. 2-(1-Isopropyl-piperidin-4-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk]-[1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
32. 2-Pyridin-4-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 10 33. 2-Pyridin-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
34. 2-Thien-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 15 35. 2-Indol-5-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
36. 2-Indol-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 20 37. 2-Chinolin-3-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
38. 2-Isochinolin-3-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 25 39. 2-Chinoxalin-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 30 40. 2-Naphth-2-yl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
41. 2-(2(N,N-Dimethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 35 42. 2-(2(N,N-Diethylamino)-eth-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
- 40 43. 2-(2-Piperidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
44. 2-(2-Pyrrolidin-1-yl-eth-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

47

45. 2-(3(N,N-Dimethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
46. 2-(3(N,N-Diethylamino)-prop-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
47. 2-(3-Piperidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
48. 2-(3-Pyrrolidin-1-yl-prop-1-ylamino)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
49. 2-Cyclohexyl-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
50. 2-(cis-4-Amino-cyclohex-1-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
51. 2-(4-Methoxy-cyclohex-1-yl)-5,6-dihydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
52. 2-Phenyl-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
53. 2-(3-Amino-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
54. 2-(4-N,N-Dimethylaminomethyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
55. 2-(4-(2-N,N-Dimethylaminoeth-1-yl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
56. 2-(4-Hydroxy-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
57. 2-(4-Pyrrolidinmethyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
58. 2-(2-Methylthio-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on
59. 2-(4-Carboxy-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

48

60. 2-(3,5-Bis-(Trifluoromethyl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-
[5,4,1-jk] [1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

5 61. 2-(4-tert-Butyl-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[5,4,1-jk] [1,4] -
benzodiazepin-7(4H)-on

62. 2-(3-(Morpholin-4-yl-methyl)-phenyl)-5,6-dihydro-imidazo-
[5,4,1-jk] [1,4]benzodiazepin-7(4H)-on

10

15

20

25

30

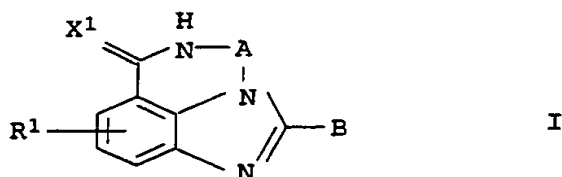
35

40

45

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



worin

A eine Kette C₁-C₃, wobei jedes Kohlenstoff-Atom noch einen oder zwei der folgenden Substituenten tragen kann:

15 C₁-C₄-Alkyl, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl oder ein C-Atom auch eine =O-Gruppe tragen kann und

20 X¹ S, O und NH sein kann und

25 R¹ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl, wobei R¹¹ und R¹² unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁-C₄-Alkyl bedeuten und R¹³ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl oder Phenyl bedeuten, und

30 B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R⁴ und maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch eine oder zwei =O-Gruppen tragen können, oder einen Rest L_v-Y-M_w bedeutet, worin

40 L eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffkette von 1 bis 8 C-Atomen sein kann, wobei jedes Kohlenstoffatom mit einem oder zwei Resten R⁴ und maximal zwei unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sein kann, und

50

M unabhängig von L die gleiche Bedeutung wie L besitzt, und

5 Y eine Bindung bedeutet oder S, O oder NR^3 sein kann, wobei R^3 Wasserstoff, verzweigtes und unverzweigtes C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkyl-Phenyl, Phenyl, und

v 0 und 1 bedeuten kann und

10 w 0 und 1 sein kann, und

wenn Y eine Bindung bedeutet R^4 und R^5 nicht gleichzeitig Wasserstoff sind, und

15 wenn B $\text{L}_v\text{-Y-M}_w$ bedeutet R^1 nicht Chlor oder NO_2 bedeutet und

R^4 Wasserstoff und $-(\text{D})_p-(\text{E})_s-(\text{F}^1)_q-\text{G}^1-(\text{F}^2)_r-(\text{G}^2)-\text{G}^3$ bedeutet, wobei

20

D S, NR^{43} und O

E Phenyl,

25

$\begin{array}{c} \diagup \\ \text{C}=\text{O}, \\ | \end{array}$ $-\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$, NHSO_2- ,
 $-\text{NHCOCH}_2\text{X}^4$,
 und

X^4 S, O oder NH bedeuten kann, und

30

F^1 eine geradkettige oder verzweigte gesättigte oder ungesättigte Kohlenstoffkette von 1 bis 8 C-Atome sein kann und

35

F^2 unabhängig von F^1 die gleiche Bedeutung wie F^1 besitzt,

40

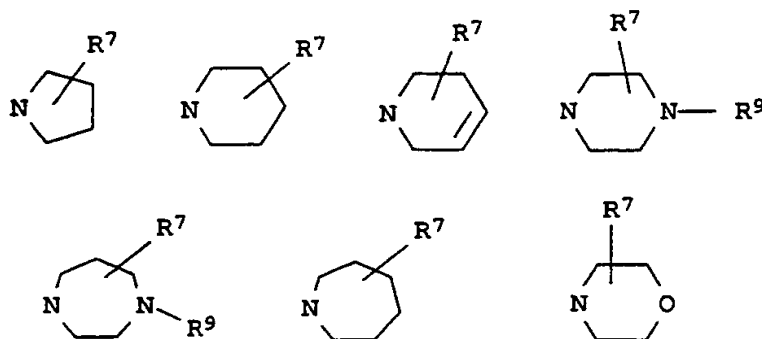
G^1 eine Bindung bedeutet oder einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff-

45

51

bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, und

G² NR⁴¹R⁴² und



oder eine Bindung bedeutet und

G³ einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch ein oder zwei =O-Gruppen tragen können, oder Wasserstoff bedeutet, und

p 0 und 1 bedeuten kann und

s 0 und 1 und

q 0 und 1 sein kann und

r 0 und 1 sein kann und

R⁴¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, wobei jedes Kohlenstoffatom noch bis zu zwei Reste R⁶ tragen kann, Phenyl, der noch maximal zwei Reste R⁶ tragen kann, und (CH₂)_t-K und

R⁴² Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, -CO-R⁸, CO₂-R⁸, SO₂NH₂, SO₂-R⁸, -(C=NH)-R⁸ und -(C=NH)-NHR⁸ und

R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₄-Alkyl und

t 1, 2, 3, 4 und

5 K NR¹¹R¹², NR¹¹-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Pyrrolidin, Piperidin, 1,2,5,6-Tetrahydropyridin, Morpholin, Homopiperidin, Piperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und

10 R⁵ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, C₁-C₄-Alkyl-CO-NH-R¹³, COR⁸, C₀-C₄-Alkyl-O-CO-R¹³, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, und verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, S-C₁-C₄-Alkyl, wobei jeder C-Atom der Alkylketten bis zu zwei Reste R⁶ tragen kann
15 und die Alkylketten auch ungesättigt sein können, und

R⁶ Wasserstoff, Chlor, Fluor, Brom, Iod, verzweigtes und unverzweigtes C₁-C₆-Alkyl, OH, Nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-Alkyl
20

R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁷¹ substituiert sein kann, und ein Amin NR¹¹R¹² oder ein zyklisches gesättigtes Amin mit 3 bis 7 Gliedern, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl
25 substituiert sein kann, und Homopiperazin, das noch mit einem Alkyl-Rest C₁-C₆-Alkyl substituiert sein kann, und

wobei die Reste R¹¹, R¹² und R¹³ in K, R⁵, R⁶ und R⁷ unabhängig voneinander die gleiche Bedeutung annehmen können wie R¹, und
30

R⁷¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und

35 R⁸ C₁-C₆-Alkyl, CF₃, Phenyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, wobei der Ring noch mit bis zu zwei Resten R⁸¹ substituiert sein kann, und

R⁸¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, und
40

45 R⁹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl-Phenyl, CO₂-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-Phenyl, COR⁸ und Phenyl, wobei die Phenyl-Ringe noch mit bis zu zwei Resten R⁹¹ substituiert sein können, und

53

R⁹¹ OH, C₁-C₆-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Chlor, Brom, Iod, Fluor, CF₃, Nitro, NH₂, sein kann,

5 sowie ihre tautomeren Formen, möglichen enantiomeren und diastereomeren Formen, und deren Prodrugs.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, wobei

10 A eine C₂-Kette ist, die substituiert sein kann, und

X¹ O darstellt und

R¹ Wasserstoff ist.

15 3. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 oder 2, worin

20 B einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 15 Kohlenstoffatomen, einen ungesättigten, gesättigten oder partial-ungesättigten mono-, bi- oder tricyclischen Ring mit maximal 14 Kohlenstoffatomen und 0 bis 5 Stickstoffatomen, 0 bis 2 Sauerstoffatomen bzw. 0 bis 2 Schwefelatomen bedeuten kann, die jeweils noch mit einem R⁴ und maximal 3 unterschiedlichen oder gleichen Resten R⁵ substituiert sind, und ein oder zwei Kohlenstoff- bzw. Schwefel-Atome auch eine oder zwei =O-Gruppen tragen können,

30 bedeutet.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 3, wobei

35 B Phenyl, Cyclohexyl, Piperidin, Pyridin, Pyrimidin, Pyrrol, Pyrazol, Thiophen, Furan, Oxazol, Naphthalin, Piperazin, Chinolin, Pyrazin, die noch mit einem R⁴ oder maximal 2 R⁵ substituiert sein können, bedeutet.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 4, wobei

40

R⁴ Wasserstoff oder D_{0,1}-F¹_{0,1}-G²-G³ mit G³ gleich Wasserstoff bedeutet und

45 D O und NR⁴³, wobei R⁴³ Wasserstoff und C₁-C₃-Alkyl und

F¹ C₂-C₄-Alkyl, bedeutet.

54

6. Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 oder 2, worin B L_v-Y-M_w bedeutet, wobei

v 0 ist, und

w 1 ist, und

Y eine Bindung bedeutet, und

M eine geradkettige oder verzweigte Kohlenstoffkette von 2 bis 8 C-Atomen sein kann, die mindestens eine Doppelbindung enthält, wobei jedes Kohlenstoffatom mit einem oder zwei Resten R^4 und maximal zwei unterschiedlichen oder gleichen Resten R^5 substituiert sein kann, und

R^1 Wasserstoff ist und

R^4 $D_{0,1}-F^{1}_{0,1}-G^1-G^2-G^3$ bedeutet mit G^3 gleich Wasserstoff, und

D O und NR^{43} , wobei R^{43} Wasserstoff und C_1-C_3 -Alkyl und

F^1 C_2-C_4 -Alkyl bedeutet.

7. Arzneimittel enthaltend neben üblichen Träger und Hilfsstoffen Verbindungen der Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6.

8. Verwendung von Verbindungen, der allgemeinen Formel I nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder nach der Formel I wobei R^1 , X^1 und A die gleiche Bedeutung wie oben hat, und B Wasserstoff und eine Alkylkette C_1-C_6 darstellen kann zur Herstellung von Arzneimitteln mit PARP-inhibierender Wirkung.

9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen.

10. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung von solchen neurodegenerativen Krankheiten und neuronalen Schädigungen, die durch Ischämie, Trauma oder Massenblutungen ausgelöst werden.

11. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung des Schlaganfalls und des Schädel-Hirntraumas.

55

12. Verwendung nach Anspruch 8 zur Behandlung der Alzheimerschen Krankheit, der Parkinsonsche Krankheit und der Huntington-Krankheit.
- 5 13. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Schädigungen durch Ischämien.
- 10 14. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsien, insbesondere von generalisierten epileptischen Anfällen, wie zum Beispiel Petit mal und tonisch-clonische Anfälle und partiell epileptischen Anfällen, wie Temporal Lobe, und komplex-partiellen Anfällen.
- 15 15. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen der Nieren nach renalen Ischämien, Schädigungen, die durch medikamentöse Therapie verursacht werden, wie zum Beispiel
- 20 während der Cyclosporin-Therapie, und zur Behandlung während und nach Nierentransplantationen.
- 25 16. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Schädigungen des Herzens nach cardialen Ischämien.
- 30 17. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Mikroinfarkten wie zum Beispiel während und nach Herzklappenersatz, Aneurysmenresektionen und Herztransplantationen.
- 35 18. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung bei einer Revascularisation kritisch verengter Koronararterien wie zum Beispiel bei PTCA und Bypass-Operationen oder kritisch verengter peripherer Arterien, insbesondere Beinarterien.
- 40 19. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung des akuten Myocardinfarktes und von Schädigungen während und nach dessen medikamentöser oder mechanischer Lyse.
- 45 20. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren und deren Metastasierung.

56

21. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Sepsis, des Multiorganversagens wie zum Beispiel während des septischen Schocks und des "acute respiratory distress-syndroms".

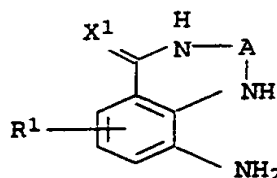
5

22. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von immunologischen Krankheiten wie Entzündungen und rheumatische Erkrankungen, wie zum Beispiel rheumatoide Arthritis.

10

23. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 8 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Diabetes mellitus.

15 24. Verbindungen der Formel III



III

20

worin

25 A eine Kette C₁-C₃, wobei jedes Kohlenstoff-Atom noch einen oder zwei der folgenden Substituenten tragen kann: C₁-C₄-Alkyl, OH, O-C₁-C₄-Alkyl, CO₂H, CO₂-C₁-C₄-Alkyl und Phenyl oder ein C-Atom auch eine =O-Gruppe tragen kann und

30

X¹ und R¹ die in den vorherigen Ansprüchen genannten Bedeutungen haben,

wobei die Verbindungen

35 9-Amino-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-on,

9-Amino-3-methyl-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2,5-dion,

6,8-Diamino-2,4-(1H,3H)-chinazolidion,

8-Amino-2,4-(1H,3H)-chinazolidion

40

ausgenommen sind,

sowie ihre Salze.

45

57

25. Ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel III sowie deren Salze, wobei 2-Halogeno-3-nitro-benzoesäureester mit einem geeigneten Diamin in einem polären Lösungsmittel in Gegenwart einer Base umgesetzt werden und anschließend die Nitrogruppe mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Katalysators hydriert wird.
26. Verwendung von Verbindungen der Formel III in der Synthese von PARP-Inhibitoren.

5

10

15

20

25

30

35

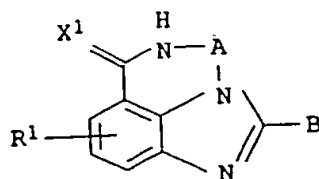
40

45

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIMS AS FILED - OZ 50761

1. A compound of the formula I



I

540/991
562

574/220

in which

- A can be a C₁-C₃ chain where each carbon atom may also carry one or two of the following substituents:
C₁-C₄-alkyl, OH, O-C₁-C₄-alkyl, COOH, COO-C₁-C₄-alkyl and phenyl or
one C atom may also carry an =O group, and
- X¹ can be S, O and NH, and
- R¹ is hydrogen, chlorine, fluorine, bromine, iodine, branched and unbranched C₁-C₆-alkyl, OH, nitro CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, O-C₁-C₄-alkyl, where R¹¹ and R¹² are, independently of one another, hydrogen, or C₁-C₄-alkyl, and R¹³ is hydrogen, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkyl-phenyl or phenyl, and
- B can be an unsaturated, saturated or partially unsaturated mono-, bi- or tricyclic ring with a maximum of 15 carbon atoms, an unsaturated, saturated or partially unsaturated mono-, bi- or tricyclic ring with a maximum of 14 carbon atoms and 0 to 5 nitrogen atoms, 0 to 2 oxygen atoms or 0 to 2 sulfur atoms, each of which may also be substituted by one R⁴ and a maximum of 3 different or identical R⁵ radicals, and one or two carbon or sulfur atoms may also carry one or two =O groups, or is a radical L_v-Y-M_w in which
- L can be a straight-chain or branched, saturated or unsaturated carbon chain of 1

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIMS - OZ 50761

to 8 C atoms, it being possible for each carbon atom to be substituted by one or two R^4 radicals and a maximum of two different or identical R^5 radicals, and

M has, independently of L, the same meaning as L, and

Y is a bond, or can be S, O or NR^3 , where R^3 can be hydrogen, branched and unbranched C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -alkyl-phenyl, phenyl, and

v can be 0 and 1, and

w can be 0 and 1, and

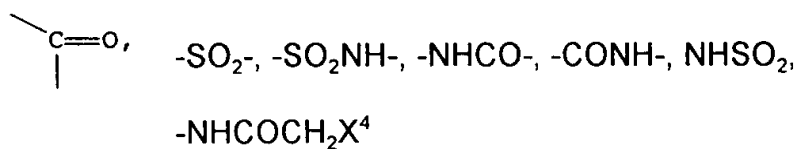
when Y is a bond, R^4 and R^5 are not both hydrogen, and

when B is L_v -Y- M_w , R^1 is not chlorine or NO_2 and

R^4 is hydrogen and $-(D)_p$ -(E)_s-(F¹)_q-G¹-(F²)_r-(G²)-G³, where

D can be S, NR^{43} and O

E can be phenyl,



and

X^4 can be S, O or NH, and

F¹ can be a straight-chain or branched saturated or unsaturated carbon chain of 1 to 8 C atoms, and

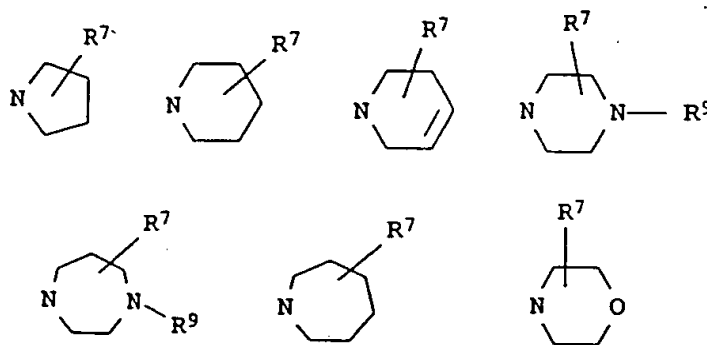
F² has, independently of F¹, the same meaning as F¹,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIMS - OZ 50761

G¹ is a bond or can be an unsaturated, saturated or partially unsaturated mono-, bi- or tricyclic ring with a maximum of 15 carbon atoms, an unsaturated, saturated or partially unsaturated mono-, bi- or tricyclic ring with a maximum of 14 carbon atoms and 0 to 5 nitrogen atoms, 0 to 2 oxygen atoms or 0 to 2 sulfur atoms, each of which may also be substituted by a maximum of 3 different or identical R⁵ radicals, and one or two carbon or sulfur atoms may also carry one or two =O groups, and

G² is NR⁴¹R⁴² and



or a bond, and

G³ can be an unsaturated, saturated or partially unsaturated mono-, bi- or tricyclic ring with a maximum of 15 carbon atoms, an unsaturated, saturated or partially unsaturated mono-, bi- or tricyclic ring with a maximum of 14 carbon atoms and 0 to 5 nitrogen atoms, 0 to 2 oxygen atoms or 0 to 2 sulfur atoms; each of which may also be substituted by a maximum of 3 different or identical radicals R⁵, and one or two carbon or sulfur atoms may also carry one or two =O groups, or is

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIMS - OZ 50761

- hydrogen, and
- p can be 0 and 1 and
- s can be 0 and 1 and
- q can be 0 and 1 and
- r can be 0 and 1 and
- R⁴¹ can be hydrogen C₁-C₆-alkyl, it being possible for each carbon atom also to carry up to two R⁶ radicals, phenyl which may also carry a maximum of two R⁶ radicals, and (CH₂)_t-K and
- R⁴² can be hydrogen, C₁-C₆-alkyl, -CO-R⁸, CO₂-R⁸, SO₂NH₂, SO₂-R⁸, -(C=NH)-R⁸ and -(C=NH)-NHR⁸ and
- R⁴³ can be hydrogen and C₁-C₄-alkyl and
- t can be 1, 2, 3, 4 and
- K can be NR¹¹R¹², NR¹¹-C₁-C₄-alkyl-phenyl, pyrrolidine, piperidine, 1,2,5,6-tetrahydropyridine, morpholine, homopiperidine, piperazine, which may also be substituted by an alkyl radical C₁-C₆-alkyl, and homopiperazine which may also be substituted by an alkyl radical C₁-C₆-alkyl, and homopiperazine which may also be substituted by an alkyl radical C₁-C₆-alkyl, and
- R⁵ can be hydrogen, chlorine, fluorine, bromine, iodine, OH, nitro, CF₃, CN, NR¹¹R¹², NH-CO-R¹³, C₁-C₄-alkyl-CO-NH-R¹³, COR⁸, C₀-C₄-alkyl-O-CO-R¹³, C₁-C₄-alkyl-phenyl, phenyl, CO₂-C₁-C₄-alkyl, and branched and unbranched C₁-C₆-alkyl, O-C₁-C₄-alkyl, S-C₁-C₄-alkyl, it being possible for each C atom of the alkyl

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIMS - OZ 50761

chains to carry up to two R^6 radicals, and for the alkyl chains also to be unsaturated, and,

R^6 can be hydrogen, chlorine, fluorine, bromine, iodine, branched and unbranched C_1 - C_6 -alkyl, OH, nitro, CF_3 , CN, $NR^{11}R^{12}$, $NH-CO-R^{13}$, $O-C_1$ - C_4 -alkyl,

R^7 can be hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, phenyl, it being possible for the ring also to be substituted by up to two R^{71} radicals, and an amine $N^{11}R^{12}$ or a cyclic saturated amine which has 3 to 7 members and may also be substituted by an alkyl radical C_1 - C_6 -alkyl, and homopiperazine which may also be substituted by an alkyl radical C_1 - C_6 -alkyl, and homopiperazine which may also be substituted by an alkyl radical C_1 - C_6 -alkyl,

and where the radicals R^{11} , R^{12} and R^{13} in K, R^5 , R^6 and R^7 may, independently of one another, assume the same meaning as for R^1 , and

R^{71} can be OH, C_1 - C_6 -alkyl, $O-C_1$ - C_4 -alkyl, chlorine, bromine, iodine, fluorine, CF_3 , nitro, NH_2 , and

R^8 can be C_1 - C_6 -alkyl, CF_3 , phenyl, C_1 - C_4 -alkyl-phenyl, it being possible for the ring also to be substituted by up to two R^{81} radicals, and

R^{81} can be OH, C_1 - C_6 -alkyl, $O-C_1$ - C_4 -alkyl, chlorine, bromine, iodine, fluorine, CF_3 , nitro NH_2 , and

R^9 can be hydrogen, C_1 - C_6 -alkyl, C_1 - C_4 -alkyl-phenyl, CO_2 - C_1 - C_4 -alkyl-phenyl, CO_2 - C_1 - C_4 -alkyl, SO_2 -phenyl, COR^8 and phenyl, it being possible for the phenyl rings also to be substituted by up to two R^{91} radicals, and

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIMS - OZ 50761

R⁹¹ can be OH, C₁-C₆-alkyl, O-C₁-C₄-alkyl, chlorine, bromine, iodine, fluorine, CF₃,
 nitro, NH₂
 and

its tautomeric forms, possible enantiomeric and diastereomeric forms, and prodrugs thereof.

2. A compound of the formula I as claimed in claim 1, where

A is a C₂ chain, which may be substituted, and

X¹ is O, and

R¹ is hydrogen.

3. A compound of the formula I as claimed in claim 1, in which

B can be an unsaturated, saturated or partially unsaturated mono-, bi- or tricyclic ring with a maximum of 15 carbon atoms, an unsaturated, saturated or partially unsaturated mono-, bi- or tricyclic ring with a maximum of 14 carbon atoms and 0 to 5 nitrogen atoms, 0 to 2 oxygen atoms or 0 to 2 sulfur atoms, each of which may also be substituted by a maximum of 3 different or identical R⁵ radicals, and one or two carbon or sulfur atoms may also carry one or two =O groups.

4. A compound of the formula I as claimed in claim 3, where

B is phenyl, cyclohexyl, piperidine, pyridine, pyrimidine, pyrrole, pyrazole, thiophene, furan, oxazole, naphthalene, piperazine, quinoline, pyrazine,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIMS - OZ 50761

each of which may also be substituted by one R^4 or a maximum of 2 R^5 .

5. A compound of the formula I as claimed in claim 4, where

R^4 is hydrogen or $D_{0,1}-F^1_{0,1}-G^2-G^3$ with G^3 equal to hydrogen, and

D is O and NR^{43} , where R^{43} is hydrogen and C_1-C_3 -alkyl and

F^1 is C_2-C_4 -alkyl.

6. A compound of the formula I as claimed in claim 1, in which B is L_v-Y-M_w , where

v is 0, and

w is 1, and

Y is a bond, and

M can be a straight-chain or branched carbon chain of 2 to 8 C atoms which contains at least one double bond, it being possible for each carbon atom to be substituted by one or two R^4 radicals and a maximum of two different or identical R^5 radicals, and

R^1 is hydrogen, and

R^4 is $D_{0,1}-F^1_{0,1}-G^1-G^2-G^3$, with G^3 equal to hydrogen, and

D is O and NR^{43} , where R^{43} is hydrogen and C_1-C_3 -alkyl and

F^1 is C_2-C_4 -alkyl.

7. A drug comprising one or more compounds of the formula I as claimed in claim 1 - in addition to conventional carriers and excipients.

8. The use of compounds of the formula I as claimed in claim 1, or of the formula I - where R^1 , X^1 and A have the meaning as above, and B can be hydrogen and a

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIMS - OZ 50761

C₁-C₆-alkyl chain, for producing drugs with a PARP-inhibiting effect.

9. The use of compounds of the formula I as claimed in claim 8 for producing drugs for treating neurodegenerative disorders and neuronal damage.
10. The use as claimed in claim 8 for treating neurodegenerative disorders and neuronal damage caused by ischemia, trauma or massive bleeding.
11. The use as claimed in claim 8 for treating stroke and craniocerebral trauma.
12. The use as claimed in claim 8 for treating Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease.
13. The use of compounds of the formula I as claimed in claim 8 for producing drugs for the treatment of prophylaxis of damage due to ischemias.
14. The use of compound of the formula I as claimed in claim 8 for producing drugs for the treatment of epilepsies, in particular of generalized epileptic seizures, such as, for example, petit mal and tonoclonic seizures and partial epileptic seizures, such as temporal lobe, and complex partial seizures.
15. The use of compounds of the formula I as claimed in claim 8 for producing drugs for the treatment of damage to the kidneys after renal ischemia, damage caused by drug therapy such as, for example, during cyclosporin therapy, and for treatment during and after kidney-transplants.
16. The use of compounds of the formula I as claimed in claim 8 for producing drugs for the treatment of damage to the heart following cardiac ischemia.
17. The use of compounds of the formula I as claimed in claim 8 for producing drugs

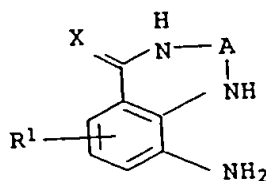
THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIMS - OZ 50761

- for the treatment of microinfarcts such as, for example, during and after heart valve replacement, aneurysm resections and heart transplants.
18. The use of compounds of the formula I as claimed in claim 8 for producing drugs for treatment in cases of revascularization of critically narrowed coronary arteries such as, for example in PTCA and bypass operations or of critically narrowed peripheral arteries, especially leg arteries.
 19. The use of compounds of the formula I as claimed in claim 8 for producing drugs for the treatment of acute myocardial infarct and of damage during and after medical or mechanical lysis thereof.
 20. The use of compounds of the formula I as claimed in claim 8 for producing drugs for the treatment of tumors and metastasis thereof.
 21. The use of compounds of the formula I as claimed in claim 8 for producing drugs for the treatment of sepsis, of multiorgan failure such as, for example, during septic shock and of acute respiratory distress syndrome.
 22. The use of compounds of the formula I as claimed in claim 8 for producing drugs for the treatment of immunological disorders such as inflammations and rheumatic disorders such as, for example, rheumatoid arthritis.
 23. The use of compounds of the formula I as claimed in claim 8 for producing drugs for the treatment of diabetes mellitus.
 24. A compound of the formula III

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIMS - OZ 50761



III

in which

A is a C₁-C₃ chain it being possible for each carbon atom also to carry one or two of the following substituents: C₁-C₄-alkyl, OH, O-C₁-C₄-alkyl, CO₂H, Co₂.C₁-C₄-alkyl and phenyl or one C atom may also carry an =O group, and

X¹ and R¹ have the meanings stated in claim 1,

excluding the compounds

9-amino-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydro-5H-1,4-benzodiazepin-5-one,

9-amino-3-methyl-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazepine-2,5-dione,

6,8-diamino-2,4-(1H,3H)-quinazolinedione,

8-amino-2,4-(1H,3H)-quinazolinedione,

and the salts thereof.

25. A process for preparing compounds of the formula III and salts thereof, wherein 2-halo-3-nitrobenzoic esters are reacted with a suitable diamine in a polar solvent in the presence of a base, and then the nitro group is hydrogenated with hydrogen in the presence of a suitable catalyst.
26. The use of compounds of the formula III in the synthesis of PARP inhibitors.

THIS PAGE BLANK (USPTO)